

分の菌株が殺菌せられているが、他の抗生物質例えば chloramphenicol では仲々殺菌せられない点が観察された。

(3) 耐性獲得

ブイヨン継代培養による耐性獲得状況を見るに, colistin, neomycin 両者とも相当高濃度までの耐性獲得を得る点は認められるが、その速度は階段状であり、streptomycin の如き急激な耐性の上昇は認められなかつた。

(4) Colistin, neomycin の併用効果

病原大腸菌に対する種々抗生物質併用効果については検討中であるが、現在までに明らかになし得た colistin と neomycin の併用効果について報告する。殺菌率を指標とした時間的推移に於て、両者の単独では無効な濃度の組合せに於ても急速な著しい殺菌効果が得られており相乗的に作用することを認めた。又拮抗作用は認められなかつた。

発育阻止を指標とした場合でも、相乗効果が認められた。

更に、併用効果の検討に於て SZYBALSKEY の方法を応用した strip-gradient 法、濾紙円板を近接させ両者の阻止円の干渉を見る方法、或は以前演者が報告した長方形濾紙を直角に置く方法、及びこれらの replica を用いる方法について実験を行つたがこれらの何れの方法でも明瞭な成績を得ることは出来なかつた。これらの方法の優劣については別の機会に発表する予定である。

質 問 中 西 良 (駒込病院)

1) 吾々は赤痢に Colistin 投与をおこない、その腸内細菌叢について追究したところ、赤痢菌叢に対しては著明な変化を示さず、大腸菌叢に対しては極めて強い抑制を現わしていた。これは SM 経口投与の場合と似ており、演者の言われたとおり、大腸菌感染に対して有効な薬剤と思われる。

2) 腸炎症状を主として示す O⁵⁵, O¹¹¹ etc. の他に大腸菌症状を呈する O-28 a, 28 c, O-112 a, 112 c 等の菌株について研究を進めておるか。

回 答 木村三生夫 (慶大小児科)

大腸菌の感受性測定は O 111, 55, 26 に限られたものではなく、その他各種、本邦各地の下痢症から分離された病原の疑われている諸菌型についても行なつていゝものであり、且つ O 1~25 までの標準菌株についても実施しているところである。

その結果は、やはり只今申し上げた成績と同様で、Colistin が著るしい殺菌効果のある点が認められている。

(13) ロイコマイシン経口投与による嫌気性腸内細菌叢の変動に関する実験的研究

今 西 勲

国立大阪病院研究検査科

私共の研究室では嫌気性腸内細菌叢に及ぼす抗生物質の影響に関する一連の実験的研究を行つてゐるが、私は Leucomycin 及び Chlortetracycline については実験を試みた。本席では LM の研究成績について述べた。

実験方法 ラット 2 匹を 1 組とし、これに LM を 1 日量 20 mg/kg, 1 日 1 回, 5 日間連続して経口投与し、投与前、投与第 1~5 日目及び第 7, 10 日目(投与終了後)にその糞便をなるべく無菌的に採取して嫌気性培養に附し、菌数の消長、菌種の変動、分離菌株の抗生物質感受性の変化について検討した。分離方法は、1%ブドウ糖加 Vf 寒天を用い、減圧法+ピロガロール酸素吸収法によつた。分離菌株数は通性嫌気菌 135 株、偏性嫌気菌 109 株であつて、その詳細な生物学的性状によつて菌種同定を試みた。

菌数の消長 LM 投与中は投与前よりその菌数は可成り減少し、第 1 或は 2 日目に最低となり(投与前の 1/2~1/3)、第 3 日目に少しく増加するが、第 4 日目には再び減少し、ついで第 5 日目より増加し、投与終了後(第 7, 10 日目)は投与前より増加した。

菌種の変動 (1) 通性嫌気菌: *Micrococcus pyogenes* 及び *Streptococcus faecalis* 等のグラム陽性球菌は投与第 1 日目のみ分離されたが、それ以後は全く消失し、投与終了後再び出現した。*Proteus* は LM 投与中はやや増加するが、投与終了後は全く検出されなかつた(菌交代現象)。*Escherichia*, *Aerobacter*, *Paracolobacterium* 等のグラム陰性桿菌は殆んど影響をうけなかつた。*Bacterium* sp. は LM 投与中は全く消失した。*Micrococcus* sp., *Bacillus* sp. は 1~2 株検出されたにすぎないので、LM による影響は明らかでない。(2) 偏性嫌気菌: —*Clostridium welchii* は LM 投与中は殆んど認められず(第 2 日目に 1 株のみ)、投与前及び投与終了後の第 10 日目には検出された。*Bacillus bifidus* も投与第 1 日目より激減し、遂には全く消失するが(第 4 日目)、投与終了後には再び多数検出された。*Bacillus* sp. (グラム陽性無孢子桿菌, *Bac. bifidus* の変種?) も前者と略々同様な傾向を示し、投与前及び投与第 1, 2 日目、更に投与終了後(第 7, 10 日目)には検出されたが、第 3~5 日目には分離されなかつた。*Streptococcus intermedius* 及び *Micrococcus grigoroffi* は投与前及び投与

終了後に検出されたが、LM 投与中は全く分離されなかった。*Bacteroides* sp., *Streptococcus anaerobius*, *Staphylococcus anaerobius* は各 1 株検出されたにすぎないので、LM の影響は明確でなかった。

耐性獲得及び交叉耐性について、通性嫌気菌では認むべき程の耐性獲得はなく、交叉耐性の発現も明瞭でなかった。偏性嫌気菌では耐性獲得、交叉耐性の発現は見られなかった。

(本研究の原著は関西医学第 10 号に掲載)

(14) カーボンレプリカ法による薬剤耐性腸内細菌の観察

京府医大微生物

鈴木成美・菅沼 惇・水野英治・片山 胖
京都薬大 中沢昭三

京都府立医大附属病院入院中の 1 泌尿器疾患々者の尿から分離したグラム陰性桿菌について各種抗生物質に対する感受性を検査せるに、Chloramphenicol 500 mcg/cc, Tetracycline 500 mcg/cc 以上, Streptomycin 50 mcg/cc, Polymyxin B 0.78 mcg/cc で可成り耐性の強いことを認めた。本菌の生物学的性状を検査した結果, Indol (—), Methyl Red(—), Voges-Proskauer(+), Citrate(+), Gelatin(—), Motility(—) 等の点から最初に考えていた *Escherichia* 属菌と異なり, *Klebsiella*-*Aerobacter* Group に属するものであることが明かとなった。本菌につき位相差顕微鏡及び Carbon replica 法を応用して電子顕微鏡により形態観察を行つたところ, その形態は大小不同で中には非常に長い糸状形を示し, replica では中央部に核装置と思われる紐状の窪みを認めた。又本学会近畿支部会(昭和 32 年)において中沢が発表した Terramycin 高度耐性赤痢菌においても培養の一定時期に非常に長い糸状の発育を示すことを認めた。尚, 本菌の Colony は標準赤痢菌よりも大きく SR 型を思わしめ, 生化学的に硝酸塩の還元が非常に強く又マウスに対する毒性が標準の約 1/4 である点等が挙げられる。更に他の患者から分離した赤痢菌(Aureomycin 200 mcg/cc)においても分離当初は著しく多型性を示し, 長い糸状のものや短かい球菌様のものが多数に認められた。本菌は継代によつて少々標準の形に復帰する傾向を示したが, 然し, 尚 Carbon replica 法によつて球状ないし顆粒状のものがかなり認められる。一方試験管内において Aureomycin 耐性とならしめた赤痢菌の形態, 大いさの分布が一般に不均一となることを認めた。

(15) 寒天拡散法による細菌感性検査 (第 4 報)

大竹喜彦・村山蒭助

東大物療内科

SZYBALSKI の考案した傾斜平板法について検討を加えた。寒天拡散法による細菌感性検査の 1 法として利用しうるもので, 原法は 10 cm ペトリ皿に 10 cc 宛の 2 層の寒天培地より成る平板を, 下層はペトリ皿底の一端を辛うじておおう程度にペトリ皿を傾けて流し固め, 次で上層は水平にして流し固める。上層には検査すべき抗生物質を 10 *a* の濃度に, 下層には *a* の濃度に含ませるか又は全く加えない。次で傾斜軸に平行に端から端まで均等に菌を接種すると, 低濃度端 *L* より高濃度端 *H* に向つてある長さ *d* の菌苔を生ずる。*d* からその菌の最小阻止濃度 *S* を次の如く算出する。

$$10 \ a/a \text{ の場合 : } S = \left(\frac{9d}{D} + 1 \right) a$$

$$10 \ a/0 \text{ の場合 : } S = \frac{10 \ ad}{D}$$

但し *D* はペトリ皿の内径。

即ち, *S* は *d* によつてちがう両層の厚みの比によつて決り, その部分上下層間の薬剤の拡散が終了した場合の濃度に等しい。この理論は, (1) 薬剤の拡散が垂直方向にのみ行われ, 水平方向には起らず, (2) それは細菌発育誘導期の終り迄に完了し, 更にその濃度勾配を維持するという 2 つの仮定の上に立つている。この仮定が正しいならば, 上下層を全く逆にした場合 (*a*/10 *a* 又は 0/10 *a*) にもこの式は成立つ筈である。

実際には水平方向の拡散もおこり, 垂直方向の拡散の終る時間は, 薬剤拡散速度, 両層の濃度の差, 全体の寒天の厚さ及び平板上の場所によつて異なる両層の厚さの比によつて長短があり, 誘導期の長さも菌種によつてちがう。これ等の条件は本法の結果に種々影響を与えるものと見なければならぬ。

そこで本法の信頼度を検討した。先づ寒天表面の薬剤濃度を実測した。3 寸ペトリ皿に平板を作成後室温に放置, 1, 2, 4, 8, 8, 24 時間の 5 回に亘つて, 傾斜軸の一端 *L* より直径 *D* の 1/10, 3/10, 5/10, 7/10, 9/10 の距離の部分の濃度を測定した。径 6.5 mm の滅菌濾紙円板を寒天表面に置き 20 分間放置し, その部分の寒天表面から水分を吸収させた後にはがし, それに含まれた薬剤の濃度をディスク平板法により測定し, 既知濃度の薬剤を含む寒天表面に放置した濾紙円板をスタンダードとして, 表面濃度を相対測定した。試験菌は枯草菌を用い

た。ペニシリンを上層は 10 u/cc, 下層は 0 とした場合 (10/0) には、この仮定が正しいならば拡散開始後数時間内に各点の濃度は夫々 1, 3, 5, 7, 9 u/cc となる筈である (理論値)。実測値は 1 時間で 4, 6, 6.5, 8.5, 9.8 u/cc, 2 時間 2.5, 3.2, 4.6, 6.8, 8.0 u/cc, 4 時間 1.9, 2.9, 4.5, 6.4, 6.6 u/cc, 24 時間で 2.1, 3.4, 6.1, 5.9, 8.7 u/cc である。即ち、1 時間値は薬剤の下方への拡散が不十分なため、どの点でも高いが、4 時間以後は大体理論値に近く、この傾向は 24 時間迄続く。両層を夫々 20 cc 宛とした時には、4 時間迄理論値より高く、8~24 時間で理論値に近づく。上下層を逆にした時には (0/10), 短時間では理論値より低く、各層 10 cc では 2~4 時間で、20 cc では 8~24 時間で理論値に近づく。何れの場合も 24 時間後に最も理論値に近づく。濃度を夫々 100 u/cc 及び 0 とした場合、実測値と理論値との関係は 10 u/cc の時と同じ傾向がある。ペニシリンに較べ拡散速度のおそいストレプトマイシンでも全く同じ関係が見られるが、各点の実測値が理論値に近づくに要する時間がペニシリンに比して長い。このように、(1) の仮定の誤り、即ち拡散が水平方向にも行われるという事実はこの程度の寒天層の厚さでは誤差範囲に入り殆んど無視し得る。又、平板作成後比較的短時間に垂直方向の拡散が終点に近づくことから、(2) の仮定も、特に各層 10 cc 宛の時には大体に於て満足出来る。

稀釈法は等差級数的稀釈系列 ($1a, 2a \cdots 10a$) とし、本法は各層を夫々 $10a$ 及び a として、多数株についてその結果を比較すると大体一致する。例えばブ菌寺島株、209 P 株は何れもペニシリン 0.07 u/cc で完全、0.06 u/cc で不完全阻止されるが、本法による算出値は夫々 0.067 u/cc 及び 0.069 u/cc である。大腸菌の 1 株はストレプトマイシン 9 mcg/cc で完全、8 mcg/cc で不完全阻止され、算出値は 7.8 mcg/cc である。上下層を逆にした場合には実測値が示すように、菌苔の長さ d は長くなり算出値は高くなる。ペニシリンとストレプトマイシンでの拡散速度の差による相関関係のちがいは明瞭でない。

実際には底の平らなペトリ皿を用い、下層は計算により求めた傾斜をもつて、上層は正確に水平にして作成する事が大切で、これに注意すれば 1 菌株を等しく作った平板で検した場合、各平板の d の差は僅少である。

要約すると、SZYBALSKI 傾斜平板法は、表面濃度の実測によつても、稀釈法との比較によつても、その理論は実際上著しい誤りはないと思われる。

(16) 病原ブドウ球菌の地域による薬剤感受性とファージ型の差異

東 二 土屋俊夫・高橋銃蔵・岡田憲一
東 一 小酒井望・舟橋とし子
相模原 後藤敏夫・松本悦雄
大 蔵 田中重太郎

他 11 病院

国立病院耐性共同研究班

国立病院耐性共同研究班は現在 13 病院 (仙台、東一、東二、大蔵、相模原、横浜、金沢、京都、大阪、岡山、大竹、岩国、筑紫、嬉野、舞鶴) が参加して昭和 32 年より、保菌者、感染症より分離された病原ブドウ球菌の地域による薬剤感受性とファージ型の差異、あわせて保菌者の環境、部位、感染症の病類、化学療法等との関連について調査研究をおこなっている。

この種の研究においては研究方法、使用培地、薬剤等が重要な要素であるので特にこの点について考慮した。

研究方法、保菌者、感染症、別に臨床的調査項目を、また分離菌株についてはその各々の色、溶血性、コアグラゼ、マンニット、ゲラチン、ペニシリン (PC)、ストレプトマイシン (SM)、クロランフェニコール (CM)、テトラサイクリン (TC) の耐性濃度等記入用に一定のカードを印刷し、使用培地として同 lot のハートインフュージョン培地、抗生物質は精確に秤量された Sensitivity kit としてあらかじめ各班病院に配布し、各性状の検査方法は申し合わせた一定の方法によつて行っている。

各病院で分離されたブドウ球菌は所要事項を記載したカードと共に幹事病院に送付 3 幹事病院の 1 つは同方法をもつてその菌の性状の再検討を行い、1 幹事病院は一定の培地でファージ型別を行い、1 幹事病院は以上の成績と臨床症状との関連についての検討を行つて、その結果を年数回の班会合に報告し、意見の交換、討議を行つている。

成績。感染症の 490 株、保菌者 438 株の病原ブドウ球菌の各抗生剤の耐性は、PC, SM にその高耐性のものが多く、共に感染症に於てその傾向は強い。次いで TC に耐性が多いが感染症、保菌者についての差は認められない。EM は未だ殆んど耐性が認められず、僅かに CM に 10 mcg 以上の耐性株が認められた。

各薬剤別に感染症について地域別にその耐性分布を見ると、PC においては関東各病院にその耐性が最も多く東北、近畿、中国、九州の順に漸減している。

SM についても PC と殆んど同様であるが東北が最も高く九州の 2 病院の平均が中国 3 病院の平均より高い。

TCはSMとほぼ同じ傾向を示している。ファージ型については地域別、薬剤耐性との関連性等に関しても更に例数を増して検討しなければ現在までのところでは特に何等の傾向も認められない。

質 問 青河 寛次（京府大産婦人科）

昭和30年以降、産婦人科領域に於ける同様検索した当教室の成績は、ただ今御発表の近畿に於ける感受性値よりも遙かに低い。従がつて、関東方面が近畿よりも耐性度が高いと推定されている点は、やや早計の感がある。今後のお求めが必要であると思う。

回 答 土屋 俊夫（国立東二病院）

演説中にも述べたが、保菌者についても、感染症についても、これを院外、院内あるいは各病類別に細かく見ると、それぞれにかかわつた傾向が出てくるかも知れないが、これらは次の機会に報告する。

(17) ブドウ球菌感染症における原因菌と常在ブドウ球菌の耐性度及びファージ型について

舟 橋 と し 子

国立東京第一病院小児科

ブドウ球菌感染症、特に敗血症において、その血液、膿、尿、喀痰より分離せるブドウ球菌と、同患者の鼻前庭、咽頭、齶歯、直腸等に常在する病原ブドウ球菌の抗生物質感受性と、ファージ型を治療の経過に伴つて観察した。分離は発病後毎週1回、常に同一部位から数株ずつ拾ひ、その生物学的性状を検査してcoagulase陽性株のみをとり、PC, SM, TC, CM, EMに対する感受性を測定し、ファージ型別を行つた。

第1例。1年、女児。高熱を主訴として入院。血液よりPC, SM, TC耐性の型別不能株を検出、同時に鼻咽腔直腸から同耐性度の型別不能株を多数見出した。EM, CM使用により軽快し第3週より鼻咽腔直腸常在菌も陰性となつた。

第2例。骨折のため入院せる9歳男児。観血的骨接合術後敗血症をおこし、血液、手足の膿疱、骨折部膿よりPC, SM, TC耐性の型別不能株を証明、鼻咽腔から同耐性の型別不能菌を多数見出した。同患児にもCM, EM使用し一般状態は回復したが、使用後約50日に咽頭及び骨折部瘻孔より分離せるブドウ球菌は、EMにも耐性を示し、その後の咽頭分離株はCM耐性も獲得し、抗生質中止後半年に至る現在も、PC, SM, TC, CM, EM耐性型別不能株を保菌している。又同患児の母親の鼻前庭から、PC, SM, TC, CM, EM耐性型別不能株が見出された。

第3例。糖尿病罹患中敗血症を併発した老人。尿よりPC, TC耐性株を、血液よりPC耐性株及びPC, TC耐性株を、鼻前庭よりPC耐性株、咽頭よりPC, TC耐性株、及びPC耐性株、いずれも型別不能株を多数見出した。SM治療開始せるもまもなく死亡した。

第4例。パンチ氏病にて加療中敗血症を併発せる婦人。血液、化膿創より、PC耐性の42E/73/29/47/52/3Aを主な型とする混合群を多数証明し、同時に鼻咽腔から、同耐性同ファージ型のブドウ球菌多数を認めた。CM, SM使用約4週間で軽快、咽頭からは毎週少数の菌がみられたがその耐性度、ファージ型は変化しなかつた。

第5例。肝硬変+肋骨カリエスにて入院。術前SMを約1週間使用、肋骨切除術後6日目に菌敗血症を併発せる例で、血液、化膿創よりPC, SM, TC耐性型別不能株を多数証明、咽頭にも同耐性の型別不能株多数を認めた。CM, EMを同時に使用し、使用後、10日、20日、26日の血液より得たブドウ球菌は初回と同耐性であつたが咽頭より分離せる菌は12日目にEMに低度耐性となり、20日目に3mcg/cc耐性を示し、又30日目に分離せる4株中、1株はCMにも10mcg/cc耐性となつた。

第6例。1ヵ月乳児。瘰癧、膿瘍、結膜炎に同時に罹患し、眼脂及び各部位の膿よりPC, TC, SM, CM耐性の73/42E/29/52/3Aを主な型とする混合群多数を検出、同時に左右鼻前庭、咽頭より、同耐性、同ファージ型のブドウ球菌多数を認め、又母親の咽頭からも同耐性、同ファージ型の菌を多数認めた。

第7例。頭部膿瘍の乳児。膿よりCM耐性型別不能株及び感受性型別不能株を、鼻前庭咽頭よりPC, TC, CM耐性混合群、及び感受性型別不能株、感受性2群の3つの組に分けられる菌を各々の部位に見出し、直腸からはPC, TC, CM耐性混合群、PC, TC耐性混合群が認められた。CMを使用し1週後に膿、鼻咽腔、直腸ともに、PC, CM耐性混合群、PC, TC, CM耐性混合群の2組のみとなり、感受性株はみられなくなつた。

その他の乳児の化膿性疾患数例において、原因菌と、常在菌と耐性度ファージ型の全く同じもの、又異なるもの2、3がみられた。

以上の如く、ブドウ球菌感染症においては発病当初は常在菌が常に多数分離され、抗生物質使用により症状回復と共に消失又は減少する傾向にあつた。抗生物質長期使用の第2、第5例は咽頭常在菌が原因菌に先んじて耐性獲得し、CM, EM同時使用では、EMが先に耐性化するのみがみられた。

敗血症5例中4例までが原疾患に菌敗血症を併発したものであり、患者が原因菌と同じ耐性度とファージ型

cycline, Penicillin V 等について報告して来たが、今回はメタ燐酸ソーダを配合した Tetracycline 製剤及び Dextromycin について検討したので報告する。

(1) 投与量による血中濃度差異。家兎に Tetracycline 及びその結合型 (Tetrex) を 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/kg をゾンデを用いて胃内に注入し、その血中移行量を測定した。結合型では peak が早く現れ Tetracycline の 2~3 倍、即ち 3 mcg/cc 前後を示す。尚投与量が多くなるにつれ peak が早くなり、結合型では 1 時間目に移動する。而し投与量が 50 mg/kg となると両者とも血中移行はかえって低下し、家兎は食餌を摂らなくなり、中毒症状が発現する。Dextromycin では吸収は著しく悪く 0.5 mcg/cc 前後である。臨牀例について健康人に結合型 (Tetrex) 及び混合型 (Achromycin V) 250 mg を空腹時に内服せしめると、peak は 3 時間目に現れ 2.5~5 mcg/cc を示し、従来の Tetracycline よりも高い血中濃度が得られる。

(2) 尿中排泄量について。健康人に 250 mg を内服せしめた場合、3 時間目の早期から尿中に多量に排泄される。之は特に結合型に於て著明である。Tetracycline 及び結合型、混合型の各 24 時間の総排泄量を比較すると、結合型 48.9%、混合型 37%、Tetracycline 20% である。

(3) 胃液の Tetracycline 力価に及ぼす影響。3 型の Tetracycline の 200, 20, 2 mcg/cc 溶液を作り之に同量の胃液 (pH 6.4) を加え、2 時間室温に放置後力価を測定した。対照の蒸溜水溶液に較べ僅かに低下するのみで、3 者とも特に変化がない。この事からメタ燐酸ソーダを配合したものもしないものも、胃腸管内容による力価の変化には差異がないことが解る。

(4) 各消化管静脈及び胆汁中濃度について。犬に 3 種の Tetracycline を夫々 250 mg 宛内服せしめ、胃静脈、門脈、小腸、十二指腸、大腸の各腸間膜静脈及び胆汁中濃度を測定した。Tetracycline に比し結合型、混合型共に 1 時間目の早期から多量に立証される。殊に結合型では胃から多量に吸収される。尚結合型では各消化管静脈内濃度差が小さいが、之は吸収が速かな為、早期から全身血行中に移行することに起因するものである。何れも胆汁中には特に多量に排泄される。しかし Dextromycin では各消化管静脈及び末梢血中濃度は著しく低い。

(5) 門脈内注入時血中移行量。家兎の門脈内に 10 mg/kg を開腹して注入し、肝を通過せしめた場合の末梢血中移行量を測定し、耳静脈内に注射した場合と比較した。門脈内注入時には各型とも著しく低く、Tetracycline では末梢血中移行が特に遅延する傾向にある。即

ち、Tetracycline 系抗生剤は肝を通過する事により血中移行が著しく阻害される。この事が内服投与時の血中濃度に一定の限界を与えるものと考ええる。Dextromycin では門脈内注入時と耳静脈内注射時との間に認むべき差がない。この事から Dextromycin の血中移行度が低い原因は、消化管粘膜からの吸収そのものが悪い事にあると考える。

(6) 実験的腹膜炎時の吸収機能。黄色葡萄球菌寺島株のブイヨン培養液 1 cc と肝油 4 cc をエムルジョンとして、家兎の腹腔内に注入し腹膜炎を作成した。これに結合型 25 mg/kg を内服せしめた場合、吸収は著しく遅延し peak は 12 時間に存在する。しかも腹膜炎作成後 48, 96 時間と時間の経過したもの程吸収が不良で、之は腸管麻痺の為である。

(7) 実験的イレウス時の吸収機能。家兎の回腸下端部を結紮してイレウスを作成すると、約 4 日間で死亡する。この 12, 24, 48, 96 時間後の吸収を検討した。即ち、結合型 25 mg/kg 内服では、12 時間目の早期のイレウスでは正常例よりも高い値を示す。即ち、イレウス初期では腸運動の亢進と共に吸収も亢進しているものである。しかし乍ら時間の経過と共に低下し、96 時間目では著しく不良となつている。

結 語

メタ燐酸ソーダを配合した Tetracycline は早期に高濃度に血中に移行する事を動物実験及び臨牀例に就て実証し、更に尿中排泄量、各消化管静脈血濃度からも之を証明する事が出来た。之は消化管粘膜からの吸収そのものが良好な為であつて、Dextromycin ではその吸収が著しく悪い。更に之等の肝クリアランスの問題、実験的腹膜炎、イレウス時に於ける吸収についても言及した。

(20) 各種抗生物質の肝クリアランスに関する研究

芝木 秀俊・加藤 康道

北大 2 内 (主任教授 鳥居敏雄)

各種抗生物質の胆汁内排泄態度に関する報告は、之迄にいくつかなされているが、今回私たちは此の問題をより定量的に取扱おうと考え、以下のような実験を行い、いささかの知見をえたので此処に報告する。

1) 実験方法

ペニシリン (Pc), エリスロマイシン (EM), ロイコマイシン (LM), オレアンドマイシン (OM), テトラサイクリン (Tc), クロラムフェニコール (CP) 及びストレプトマイシン (SM) の 7 種類の各抗生物質をあらかじめ麻醉下に開腹し、胆嚢を結紮しておいた 7~18 kg の成犬に

の常在菌を多数持つことは興味深い。

又、鼻咽腔、直腸の同一部位から、種々異なつた耐性度とファージ型の菌が多数見られ、第3、第7例では著明であつた。

(18) 化学療法剤とビタミン B 群代謝 (第9報)

抗生物質—ビタミン剤併用療法と生体内
リボフラビン代謝

柳 沢 裕

昭和医大第1内科

広領域作用性抗生物質の投与時に屢々早期よりビタミンB群欠乏症状が現われ、その際SF型、即ストレスフォミュラ ビタミン剤の併用を行えば、これを防止し得ることが GOLDSMITH 等によつて認められ、DASKAL 等は SF 型ビタミンを抗生物質に併用すれば前記の如き抗生物質単独投与による副作用を防止し得るばかりではなく、個体の抵抗をも増し、更に発病の回復を促進し得ることを報告する。

吾々は先に抗生物質の副作用は如何なるメカニズムにて生ずるかを AM を用いて実験を行い、此の障害の原因は一部生体内共軛磷酸化阻害によることを報告した。それに引き続き前回本総会にてCM-SFの投与がCM単独投与よりも生体内Riboflavin代謝に好影響を与え得るや否やを臨床的に追及し、その合理性を認めた。即ち添加されたFR(遊離型B₂)はCMの存在にも拘らず結合型となり血液中では総量の増加と平行して、結合型も増加することを認めた。そこで今回は抗生物質が生体内の共軛磷酸化を阻害するにも拘らず、加えられた遊離型B₂のエステル化(結合型化)が充分行われるのは如何なる機序によるものかを検討する為に、廿日鼠の肝ホモジェネートを用い、抗生物質に加うるに各種濃度のFRを加え *in vitro* にて合成せられた結合型の絶対量を測定比較し、FRの濃度差が此の共軛磷酸化に及ぼす影響について検討した。

実験方法としては、反応液として M/2 KCl 0.4 cc · M/2 MgCl₂ 0.4 cc · M/10 K-Phosphate 緩衝液 (pH 7.4) 0.4 cc · M/200 Na-ATP 1.0 cc · M/50 Na- α -Ketoglutarate 1.0 cc · M/50 Na-Fumarate 0.6 cc · M/4 NaF 0.4 cc · FR (0.3 mcg~60 mcg) 0.3 cc · AM (10 mcg) 又は CM (100 mcg) 0.1 cc を加え更に廿日鼠肝ホモジェネート(生理的食塩水にて倍量に釈めたもの) 0.6 cc 加え水にて全量を 6 cc とし、ワールブルグ検圧装置の恒温槽を利用し、摂氏 33 度 40 分間 Incubate し、各

各について藤田氏リボフラビン法にて総 B₂ 及び結合型 B₂ 量の測定を行なつた。即ち、AM 10 mcg に FR を各々に 30 mcg · 3 mcg · 0.3 mcg を加えた群と AM を加えないで FR のみを前記のように各々に加えたものと、AM のみを加えた対照と合わせて7本の Flask に分け各々4例について比較し、更に CM 100 mcg に FR を倍量、即ち 60 mcg · 6 mcg · 0.6 mcg を加え同様の手技を以つて5例につき測定した。

CM の場合の各平均値は肝+CM の群では T(総 B₂) 212.5 mcg, E(結合型) 171.8 mcg ; 肝+CM+FR 60 mcg, T 1481.6 mcg%, E 483.7 mcg% ; 肝+FR 60 mcg, T 1506.2 mcg%, E 587.5 mcg% ; 肝+CM+FR 6 mcg, T 303.9 mcg%, E 200.7 mcg% ; 肝+FR 6 mcg, T 400.0 mcg%, E 227.3 mcg% ; 肝+CM+FR 0.6 mcg, T 214.2 mcg%, E 169.8 mcg% ; 肝+FR 0.6 mcg, T 211.1 mcg%, E 169.6 mcg% で、これを分り易く結合型のみを図表にすると、加えられた FR 濃度の増加とともに結合型の絶対量が増加することが認められ、特に高濃度群、即 60 mcg では著明である。そして CM の有無による差は低濃度群ではその差は僅かである。更に 60 mcg 群で CM の存在するにも拘らず結合型の増加が著しいことが分つた。AM の場合も加えられた FR 系列が CM の場合の半分の濃度であつたが、同様な傾向であつた。

上記の如く、基質に加えられた FR の濃度が大きであれば、抗生物質の存在するにも拘らず、Incubate 後の生成結合型 B₂ の絶対量の増加があり得ることを本試験管内実験にても確認することが出来、前回の CM-SF の臨床実験と合わせて、抗生物質に SF 型ビタミン剤を添加する事が生体内ビタミン代謝に好影響を与えることを臨床的に実験的に証明することが出来た。

更に吾々は AM の共軛磷酸化阻害は高濃度のビタミンB群を添加することによつて、その磷酸化阻害をセリ合ひ的に防止するのか、フラボキナーゼの酵素活性を促進する為か、ATP の産生増加に影響するか或は全く別の作用機序によるものか今後検討してゆきたい。

(19) 経口投与抗生剤の腸管内吸収機能に関する研究(第3報)

柴田清人・平山 実・由良二郎・
石崎峯子・池内 彦

名古屋市立大学医学部第1外科学教室
(主任 柴田教授)

我々は既に開腹手術後、腹膜炎、イレウス等の腸管運動異常時に於ける経口投与抗生剤の吸収状態を Tetra-

静注し、15 分おきに 3 時間迄、総輸尿管に挿入したポリエチレン管から胆汁を採取し、又同時にネラトンカテーテルで採尿、更に門脈血を直接、右肝静脈血を静脈カテーテルを通して採取し、夫々重層法で抗生物質濃度を測定した。スタンダードは夫々犬の血漿及び胆汁を 10~20 倍に稀釈して生食のそれに補正したものを用いた。

又、同時に或は此の実験開始直前に BRADLEY 創案の BSP 法によって肝血流量を測定した。

2) 実験結果

(a) 計測肝血流量は 14.1~52.0 cc/min/kg, 平均 30.6 cc/min/kg であった。血漿流量は 76~500 cc/min。

(b) 各剤について 2 例宛行つたが、Pc では 5,000 u/kg 静注すると、15 分目に門脈血濃度は 7 u/cc, 肝静脈血では 5.3 u/cc で急速に血中濃度は下降して 3 時間後に夫々 0.5 及び 0.4 u/cc となり、胆汁内には最初の 15 分に約 300 u 排泄され、之が血中濃度に比例して下降し、3 時間迄の総排泄量は 1050 u, 又尿中には 3 時間で 37,000 u 出ている。

(c) EM では、薬剤の都合上 5 mg/kg を用いたが、血中濃度は急速に下降し、肝静脈と門脈血漿濃度差は Pc と同じく時間と共に漸減している。胆汁内排泄量は 3 時間後に 6.56 mg, 尿中には 8 mg 排泄されている。

(d) LM は 20 mg/kg 静注、胆汁内排泄量は 15 分毎に漸減し、3 時間迄に 9 mg, 尿中には 30 mg 出ている。

(e) OM は、血中に 15 分で 18 mcg/cc に達し、何れの量も LM より高くなっている。

(f) Tc 20 mg/kg 静注では 50 mcg/cc に達し、胆汁内排泄総量は 2 mg, 尿中には 57 mg 出ている。

(g) CM 20 mg/kg 静注では Tc より何れも低くなっている。

(h) SM 20 mg/kg 静注では、胆汁内に証明出来ない部分があつたので 100 mg/kg 静注した。血中濃度は 300 mcg/cc に迄達したに反し、胆汁内には 3 時間で 2 mg しか排泄されていない。尿中には 340 mg 出ている。

3) 考察

(a) 以上を総括すると、先ず 3 時間迄に胆汁中に排泄される抗生剤の総量は Pc では投与量の 0.2%, EM 8%, LM 4.5%, OM 5.5%, Tc 1%, CP 0.3%, SM 0.3% となつている。尿中には、Pc 74%, EM 6%, LM 15%, OM 13%, Tc 30%, CP 7%, SM 40% で、EM 系抗生剤は胆汁内排泄量が最も能率よく、之に反し尿中排泄率は他剤に劣っている傾向がみられる。

(b) 次に各採血時間の midpoint の門脈濃度とその間隔内に排泄された胆汁内及び尿中抗生物質量とから肝及び腎のクリアランス値を計算した。胆汁内排泄に関しては、

此の程度の投与量では、各時間毎のク値は、ほぼ一定で、Pc 0.2 cc/min/kg, EM 0.9, LM 1.6, OM 1.1, Tc 0.1, CP 0.03, SM 0.01 となつており、腎ク値は Pc が他剤より非常に高く 171 cc/min で $Pc > LM > SM > EM > OM > CP > Tc$ の順位となつている。

(c) 肝ク値の肝血流量に対する比率は OM 11%, EM 8%, LM 6% で、肝と流入した血漿中に含まれる EM 系抗生剤の 5~10% が胆汁中に排泄される事になる。Pc は 1.5%, Tc 0.5%, CM, SM では 0.1% 以下であつた。

(d) 門脈と肝静脈との濃度差と、門脈濃度との比 $\left(\frac{P-H}{P}\right)$, 即ち、血中から肝への抗生剤の移行度は、SM, CP の外は最初時間と共にやや減少する傾向はあるが、概ね一定で、その平均値は各抗生剤間に大きな差はみられず、即ち血中から肝に移行する部分が、各抗生剤で大体同じであり乍ら EM 系抗生剤が他剤に比して高い胆汁内排泄率を示す事は肝内に於ける種々の影響をうけにくいためと考えられる。

(21) 抗生物質並びに化学療法剤の生体内代謝について(第 1 報)

谷奥喜平・徳田安章・川住昭夫・武居文子

信州大学皮泌科(主任 谷奥教授)

抗生物質療法の新らしい機運として、1) 交叉耐性のない新抗生物質を見つけ出すこと、2) 従来の製剤を改良して血中及び組織内濃度を大にすること、3) アレルギーの発生の少ないものを用いること、4) 数種の抗生物質の併用により耐性菌の発現を抑制し抗菌スペクトルを大にすること等がある。今回我々は 1, 2 項について Triacetyl Oleandomycin (T.OM) をとりあげ、生体内脱アセチル化を主として追究し、さらに脱アセチル化の問題をスルファ剤について検討した。

I. T. OM について

T.OM は *in vitro* では抗菌作用は極めて弱い、一旦体内に入ると脱アセチル化されて OM となり抗菌力を発揮する。腸管からの吸収性は OM よりはるかに大と言われ、従つて菌交代症も少ない筈であるから極めて有利な抗生物質と言うべきである。そこで、先づ血中濃度を 5 例の Cross over によつて測定したところ 1.5~2 倍のピークの上昇と有効濃度の延長とを認めた。家兎に 100 mg/kg 経口投与の臓器内濃度は OM に較べると、肺、皮は約 4 倍の高濃度をしめし脾、血清、筋、腎、心も可成り高濃度を証明したが、小腸、肝、胆汁は OM より少なかった。そこで家兎 3 例で、Cross over によつて経口投与と筋注の血中濃度を測定すると、筋注では

僅か 0.3 mcg/cc に達したのみである。すなわち、T. OM の活性化-脱アセチル化は経口投与において行われるのである。然らば脱アセチル化は何処で行われるかという問題に対しては Recovery Test を行つた。その結果、単独の臓器では不充分で、数種の臓器を合すると Recover, 即ち脱アセチル作用が大になつた。この脱アセチル作用は、酵素とくにエステラーゼが関与するわけであるが、結局エステラーゼのうちでも単独の酵素系では不充分で数種の酵素系を要するものと想像される。即ち、T. OM のアセチル基が、1 個づつ解離されるものと考えられる。

II. p, p'Diacetyl-aminodiphenyl-sulfone について

由來スルファ剤は肝臓においてアセチル化されて尿中に排泄されるものと考えられている。然し、T. OM と同様スルファ剤でも一旦形成されたアセチル化物のアセチル基が解離されて再びスルファ剤になる反応、即ちアセチル化⇌脱アセチル化なる可逆反応が生体内で行われるのではないかと考えて、最近治験剤としてクローズアップされた D. D. S. 及びその 2 アセチル化物(カミラン)をとりあげた。

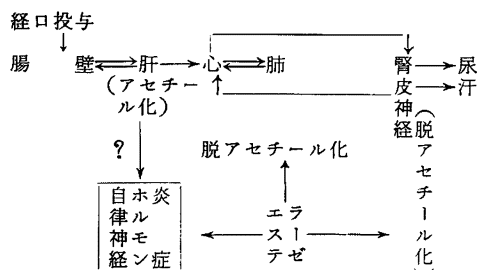
3例に3.0gのカラミンを経口投与してその血中濃度のピークは0.77~1.32mg%に達するが、うち30~70%が脱アセチル化される。次に家兔臓器内濃度で脱アセチル作用の強い臓器は肺、皮、神経であつた。従つて、一旦アセチル化されたスルファ剤も脱アセチル化されるものと考えられるものと考えられる。T.OMと同様にRecovery testを行い、同様の結果を得た。

III. 総括及び結論

1. 脱アセチル化の強い臓器は肺、皮、神経であるが、単一臓器では不十分で、小腸+血清+肝+肺の場合に最も効率が大である。

2. その作用をなすのはエステラーゼと思われるがコリンエステラーゼそのものではない。

3. 次の如きシェーマを想定することが出来る。



質 問

浜田 義雄(武田薬工醸酵研)

Recovery test の詳しい方法。

回 答

徳田 安章(信大皮泌科)

各臓器 1.0 g を乳鉢で細磨し、これに 3.0 cc の 100 mcg/cc Triacetyl OM を加え 38°C 2° おき、直ちに遠沈して上清の OM 濃度を測定した（重層法）。カミランでも同様にこなつた。

(22) オレアンドマイシンの臓器内濃度並びに胆汁内排泄について

楠野弥与子・藤本安男・大久保 滉

関西医科大学第1内科

吾々は既に各種抗生物質のラッセ臓器内濃度の時間的推移、並びに家兎に於ける胆汁内排泄について実験し、その都度本学会に発表して来たが、今回更に同じ実験方法によつて OM について実験したので報告する。

実験方法

OM の濃度測定は枯草菌 PCI 219 株を用いる帯培養法(Band culture method)によつた。標準液は OM 塩基の純末を蒸留水で稀釈して用いた。

試料は各臓器(腎, 肝, 肺, 脾, 筋, 脳)を乳鉢で充分微細に磨砕し, 之に4倍量の蒸溜水を加えて5倍稀釈エムルジオンとし, 24時間放置してOMが充分拡散均質化するのをまつてその上清を測定に供した。血中濃度は全血を5倍に稀釈して測定した。

臓器内濃度の測定は体重 150~200 g のラットを用い、之に OM を体重 g 当り 1 mg の割合で後肢に筋注した。注射後逐時的に注射反対側の股動脈を切断して瀉血致死せしめ、各臓器を剔出して試料とした。動物は同一時間毎に 3 匹を使用して平均値をとつた。

胆汁内排泄については体重 2 kg の家兎を開腹して、総輸胆管の十二指腸開口部直前にガラスカニューレを入れて胆汁を逐時的に採取した。OM は体重 kg 当り 25 mg の割合に耳静脈に注射した。実験終了後、ただちに胆嚢内胆汁も採取して測定し、同時に肝臓内濃度も上記の臓器内濃度測定法に従って測定した。

以上の実験の予備実験として無処置のラット臓器エムルジオン（5倍稀釈）を作り、之に既知量のOMを加え24時間放置後測定して回収実験を行つた。又無処置の家兎胆汁を採取し、之に既知量のOMを加えて測定して回収実験を行つた。OMは家兎胆汁によつては殆んどその力価は影響されないが、臓器エムルジオンでは相当力価が低下する。此の予備実験より補正用のグラフを作り、以下の本実験で得た実測値はすべて之で補正した後5倍した。

實驗結果

臓器内濃度：筋注された OM は速やかに血中に移行し、30 分目が最高で 395mcg/cc を示し、以後は比較