

的急速に血中濃度は低下し6時間目には12 mcg/cc となる。之に反し臓器内濃度は1~3時間目が最高で各臓器に蓄積される。肝、脾、腎、肺の濃度が高く1~3時間目には、100~500 mcg/cc に達する。筋肉は血中濃度より低く、ただ3時間目に一過性に血中濃度より高くなる。脳内濃度は極めて低く、血中濃度の数 1/10 の低値である。

胆汁内排泄 3 回実験したが、毎回胆汁中に早期より高濃度に排泄され、血中濃度の数 10 倍から 100 倍の高濃度が比較的長く持続される。60 分~100 分後、肝臓内濃度も測定したが血中濃度より高い。

考按並びに総括

吾々が同じ方法で実験した他の抗生物質の臓器内濃度並びに胆汁内排泄と今回の OM のそれと比較考按した。

臓器内濃度は肝、脾、腎、肺に多く而も此の4者の間に殆んど濃度差のない点は OM, EM に似ているが、CM の様に脳内濃度が高くない。又血中濃度は PC, SM の様に比較的速やかに低下する。即ち、OM の臓器内濃度は他の抗生物質のそれと較べて特徴的ではあるが、EM に最も近い関係にあると言える。

胆汁内排泄は、血中濃度、胆汁中濃度、肝臓内濃度の関係より、EM, MM 型、即ち OM は肝臓に高濃度に蓄積され而も濃縮して胆汁中に排泄されるものと言える。又毎分胆汁内排泄量を他の抗生物質のそれと比較すると OM が最も多量に胆汁中に排泄されることが明になった。

追加 遷延性胆嚢胆管炎におけるエリスロマイシン（アイロタイシン）の点滴静注法について

高橋一雄・藤原美碧・小池英蔵
(関西電力病院内科)

遷延性胆嚢胆管炎3例にエリスロマイシン（アイロタイシン）の点滴静注を行い卓効をえたので追加する。

抗生物質の胆汁内排泄はエリスロマイシン静注が高濃度、最強力であると報ぜられている。

第1例は、白血球増加は他の抗生物質により消失するも微熱と胆嚢部の抵抗、圧痛が去らず、アイロタイシン 250 mg を 5% ブドウ糖 500 cc, VB₁VB₂ 各 20 mg と共に点滴静注を約 3~4 時間に亘り隔日3回施行したが、尚依然として微熱が存在し、他の抗生物質による治療を再び約4週間に亘り行い効なきたため、前回と同様に隔日5回アイロタイシンの点滴静注を行い 37°C 以下となり、再び発熱を来さなかつた。

第2例はアイロタイシンの内服投与（1日 900 mg~1,200 mg）にて発熱、白血球増加、胆嚢部の圧痛、抵抗が減弱したが休業3日目頃より再び同様の症状をみとめ

たのでアイロタイシンの点滴静注を3回連続に施行し引きつづき約10日間に亘りアイロタイシンの内服投与をつづけ（1日 900 mg）再発をみとめなかつた。尙自他覚症状の好転は点滴静注3回目頃よりみとめた。

第3例は、悪寒戦慄を伴う発熱、右季肋部痛、黄疸あり、抗生物質内服を中止すれば悪化、再発を繰返したので同様にアイロタイシンの点滴静注を隔日7回施行、解熱、疼痛消失、黄疸指数の減少をみとめた。

尚、全例ともアイロタイシン点滴静注による副作用としてはみとむべきものはなく、肝機能の好転をみとめた。

以上より、アイロタイシンの点滴静注隔日5回以上、又は連続3回以上施行することは遷延性胆嚢胆管炎の治療に対して極めて有意義なることを経験した。

(23) CTC 諸種量投与後のマウス 諸臓器内分布の比較研究

青 木 忠 夫

新潟大学医学部桂内科教室

恙虫病及び細菌性赤痢に対し、抗生物質の微量長期投与を行つた場合、従来の投与法に比較して良好な成績を得ることに就いては、度々報告してきたが、その作用機序を追究すべく、抗生物質の種々量を投与した場合の諸臓器組織濃度を比較検討した。

実験方法 体重約 10 g のマウスに Chlortetracycline (CTC) の 0.01 mg, 0.1 mg, 1.0 mg, 10.0 mg に至る4段階の量を1回経口投与、又、0.1 mg, 1.0 mg を1回皮下注射して後 24 時間まで経時的に臓器組織濃度を薄層カップ法で測定した。その際、マウスの諸臓器エマルジョンが CTC の力価に及ぼす影響を補正する為所謂 Recovery-test を行つた。

実験成績

(1) 血中濃度と臓器組織濃度との関係

CTC 0.1 mg 経口投与或は皮下注射の場合には、共に心臓血中濃度は 3~4 時間で最高濃度に達し、5~6 時間を過ぎると急速に低下するのに対し、組織濃度は臓器によつて差はあるが、大体 5~12 時間で、最高濃度を示し且つ 20~24 時間位迄、低濃度ではあるが、測定可能であつた。

(2) 投与量と臓器組織濃度との関係

各臓器組織濃度を最高濃度と比較すると、投与量 0.01 mg を規準とすると、10~1,000 倍量を用いても、決して組織濃度は 10~1,000 倍とならず、多くて数 10 倍に過ぎず、投与量が 10 倍のものであつては、多くて数倍、時には差が明らかでない事すらある。

之を Rickettsiosis 及び細菌性赤痢に関係の深い肝・

脾・小腸・大腸に於ける最高濃度と比較すると、経口投与では、0.01 mg（これは 50 kg の人に対して 50 mg を投与したと大体同じ割合となる）と 10 mg、即ち 1,000 倍量の CTC を与えた場合の肝臓の最高濃度は 2.5 mcg/g : 41.5 mcg/g、即ち 1 : 16.6、脾臓のそれは 0.5 mcg/g : 2.1 mcg/g、即ち 4.2 倍となつている。尚 0.1 mg と 1.0 mg、即ち 10 倍量の CTC を与えた場合では脾臓組織濃度は 1.5 mcg/g : 1.6 mcg/g、即ち 3 : 3.2 で殆んど差がない。次に大腸の組織濃度は 0.1 mg を与えた場合を 1 とすると、1.0 mg を与えた場合は 2.3 を示し、10 mg を与えた場合は 6.3 を示した。

尚、皮下注射によつても、大腸内容中に相当量の CTC の排出が認められた点、腸疾患に対して注射による抗生物質の投与も意義ある事を示した。

(3) 諸臓器間の組織濃度の比較

各臓器内分布を最高濃度と比較すると、経口投与或は皮下注射といった投与法の別、又は投与量の多少を問わず、肝臓に多量の CTC が集り、次いで腸管に集る事は注目すべき事と考えられる。但し、経口投与では皮下注射よりも肝臓の組織濃度が高くなる。尚、脳には全経過を通じて CTC を全く証明出来なかつた。

(24) CM の血中濃度改良定量法と定量値に及ぼす血球数の影響について

丸山素弘・鈴木芳男・鈴木 稔

三共株式会社研究部

CM 製剤の血中濃度比較検討を試みる際の誤差に関する要因として、定量法と血球組成について検討した結果を述べる。

血中に存在する CM 代謝物は、水解生成物たる *l*-base 並びに CM-glucuronide (CMG) と考えられ、之等からの CM の分離定量法として微生物法、比色法などが用いられているが、精度或は正確さの点で若干不十分な点があり、低濃度の測定値に信頼性の欠ける憾みがあつた。我々は LEVINE の方法を改良して、ほぼ満足出来る結果を得たので、ここに報告する。

CM のみの抽出定量（抽出法） 全血 1 ml に 0.2 M phosphate buffer (pH 6.0) 3 ml を添加し、酢エチで 2 回抽出する (5 ml, 3 ml)、酢エチ層を 2% NaHCO₃aq で洗滌した後、dry up し、残渣に水 4.5 ml を加えて温浸、冷後 N-NaOH 0.5 ml を混和する。更に 0.2% Na₂S₂O₄ 0.3 ml を添加室温で約 15 分還元を行う。ついで 2.5% NaNO₂ 0.5 ml, 4 NHCl 0.5 ml を添加、5 分後、5% sulfamic acid 0.5 ml、更に 5 分後 0.5% 津

田試薬 0.5 ml を添加しその都度よく混和する。室温に 2 時間放置後 chloroform 3~4 ml を添加振盪して、濁濁している脂肪を除いた後 558 mμ の吸光度を測定する。予め作製した検量線に内挿して CM 含量を求める。定量の障害となる PABA 及び CM 代謝物は洗滌操作により完全に除去され、Zn 末、SnCl₂、TiCl₃ 等の還元剤を用いる時障害となる folic acid, purine base などは発せず、正確な定量が可能である。尚、還元操作に要する色時間も著るしく短縮することが出来る。検量線につき相関分析を行い、個々の測定値の誤差分散を算出した結果から測定限界濃度を推定すると、単一実験で血液 1 ml を用いた場合、90% 有意水準で 0.5 mcg まで検出可能である。

CM を含めたニトロ体の総量の定量（総ニトロ法）

血液或は血清 1 容に水 5 容を添加数分放置後 5% HPO₃aq 4 容を滴下して強振する。遠沈上清 4 ml 宛を 2 本の試験管に取り、2 N-NaOH 1 ml を添加する。ついで一方には水 0.3 ml を添加して対照とし、他方には 0.2% Na₂S₂O₄ 0.3 ml を加えて還元を行う。以下の操作は抽出法に準ずるが HCl 添加量は 1 ml とし、消泡の目的で津田試薬添加前に alcohol 0.5 ml を添加する。対照を置く理由は本定量法では PABA は除去されないで、対照の吸光度から之を補正する。HPO₃aq による CM の回収率は 90% 以上で満足すべき結果が得られる。TCA を使用すると回収率が低下し、*p*-toluene sulfonic acid の場合は濁濁し易く、sulfosalicylic acid は色調を変える傾向にあり、何れも好ましくない。本操作による測定限界濃度は 1 mcg 程度である。

HPO₃aq は溶解直後か、少くとも氷室保存 10 日以内の溶液を使用しないと、除蛋白能力が低下する。Na₂S₂O₄aq は使用直前に溶解して使用し、7 mg 前後を添加する。20 mg 以上を添加すると NaNO₂ と反応し、ジアゾ化を阻害する。色調は pH 1 以下で最も強く、最大色調に達して後少くとも 3 時間は安定である。尚試薬添加時間により色調は多少異り、ジアゾ化の時間の長い程、sulfamic acid 添加時間の短い程高い傾向がある。従つて常に一定とすることが望ましい。

CM は血球に吸着され易いが、血球数の変化が CM の定量値に及ぼす影響を検討するため、血球数が段階的に異なる血液サンプルに一定量の CM を添加吸着させた後定量した所、血清中の CM 濃度は血球数に逆比例して減少し、CMG では逆になることが認められた。各種の溶血方法を行つても血球数の影響は除去出来なかつた。併し全血を phosphate buffer で稀釈した後、酢エチ抽出を行うと血球数に関係なく、添加 CM は安全に回収された。総ニトロ体の定量に於ても血球数の影響を除くために、

予め抽出する方法を検討したが、CMG の強い親水性のために成功しなかった。CM の血中濃度定量に、一般に血清或は全血そのままが用いられているが、血球数の変動による影響は当然考慮されるべきであろう。

質 問 浜田 義雄(武田薬研)

1. 血清中の蛋白成分の影響は、どのようにあらわれるか。
2. 影響がないとすれば、例えばトリクロール酢酸のような強酸で分離して上清部分を材料とする方法をとられたら如何。

回 答 丸山 素弘(三共高峰研)

1. 血清をメタリン酸で除蛋白した場合、その回収率は 90% 程度で、異なる固体の血清を通じ、ほぼ一定であり、血球数が定量値に及ばず影響にくらべて、無視し得る。
2. 血清を用いる場合、今回検討した総ての溶血方法も不充分であつて、総ニトロ法では厳密に正確な定量は出来ない。この点は、微生物法でも検体に血清を使用するばあい同一である。

抽出法によれば、血球数の影響を除去できる。しかし抽出法では代謝物まで定量できない点が欠点と言える。

(25) 「抗生剤の血中濃度に関する検討」(第 1 報)及び「2, 3 抗生剤の臨床成績」

上田 泰・長谷川 勢・矢崎 博通

慈恵医大上田内科

Oleandomycin, Triacetyloleandomycin, Tetracycline phosphate complex 及び Hydrochloride の血中濃度を測定し、更に Tetracycline phosphate complex について、健常者の体重による差異、肝障害及び腎障害患者の血中濃度を比較検討した。尚、Tetracycline の両製剤については重層法及び Cup 法の両測定値を検討した。

又、Bristacycline-P, Achromycin-V, Tetracycline phosphate complex, Oleandomycin 及び Sigmamycin の臨床例についても報告する。

血中濃度の測定は、投与後 1 時間、2 時間、3 時間、6 時間の 4 回にわたって行い、枯草菌 PCI 219 株を決定菌とした。

Oleandomycin 及び Triacetyloleandomycin の血中濃度について健常者 3 例の平均値をもつて比較すると、最高血中濃度は Oleandomycin の 1.14 mcg/cc に対して、Triacetyloleandomycin は 1.28 mcg/cc と幾分高い値を示す。又、最高濃度に到達する時間も、Oleando-

mycin の 6 時間に対して、Triacetyloleandomycin の方は 3 時間にしてピークに達し、短時間で比較的高い血中濃度が得られる。

Tetracycline の phosphate complex と Hydrochloride の血中濃度について健常者 7 例の平均値をもつて比較すると、両者共 6 時間後に血中濃度は最高に達するが Tetracycline hydrochloride が、1 時間で 0.21 mcg/cc、2 時間で 0.76 mcg/cc、3 時間で 0.77 mcg/cc、6 時間で 1.09 mcg/cc を示したのに対し、phosphate complex の方は、1 時間で 0.95 mcg/cc、2 時間で 1.24 mcg/cc、3 時間で 1.02 mcg/cc、6 時間で 1.52 mcg/cc と、短時間で比較的高い血中濃度が得られ、しかも割合長時間にわたつて維持される。

Tetracycline phosphate complex の標準体重健常者血中濃度の 5 例平均値と体重 45 kg 及び 80 kg の健康成人の血中濃度を比較してみると、体重 45 kg の者では標準体重者にくらべ、かなり高い値が得られたが、体重 80 kg の者では逆に低い値を示した。

肝炎患者 2 例、肝硬変患者 2 例の平均値を健常者の血中濃度と比較したが、肝炎患者では健常者と大差なく、6 時間では、むしろ健常者よりも低い血中濃度が得られた。之に反し、肝硬変患者では健常者よりもはるかに高く、殊に投与 3~6 時間後に非常に高い値を示した。

腎障害患者 4 例の血中濃度平均値を健常者と比較すれば、投与後 1 時間の短時間で最高に達するが、その後はむしろ時間の経過と共に健常者よりもますます低くなることがかがわれる。特に 1 例は、1 時間 5.05 mcg/cc、2 時間 1.53 mcg/cc、3 時間及び 6 時間痕跡程度という極端な例もあつた。

Tetracycline の phosphate complex 及び Hydrochloride について 7 例の健常者血中濃度を重層法及び Cup 法の両測定値について比較すると、その値に余り差異が認められない場合もあるが、一般に両測定値に共通して、Phosphate complex の方が Hydrochloride よりも高い血中濃度を示すことがうかがわれた。即ち、Tetracycline の血中濃度は測定法によつて稍異つた値を示すが、その大体の傾向、推移は、重層法によつても或いは Cup 法によつても同じように示され得ると考えられる。

次に、細菌性肺炎、気管支炎、肺膿瘍、髄膜炎、敗血症、胆嚢炎、細菌性赤痢等の内科系感染症について、Tetracycline 系新製剤計 38 例、Oleandomycin 17 例、Sigmamycin 6 例の臨床成績を報告する。尚、投与量は 6~4 時間毎に 500 mg~250 mg とした。先ず Bristacycline-P では 7 例中 6 例、即ち 85.7% に有効、Achromycin-V で 10 例中 9 例、即ち 90.0% に有効、Tet-

rex では 21 例中 17 例, 即ち 80.9% に有効であり, Tetracycline 系新製剤はいずれも 80~90% の高い有効率を示した。この % の違いは症例の選択の問題及び症例数の多少による変動であると解せられる。Oleandomycin では 17 症例中 14 例, 即ち 82.3% の有効率, Sigmamycin では 6 例中 5 例, 即ち 83.3% の有効率がみられた。

副作用については, Achromycin-V で 1 例に食欲不振・舌苔の出現, Tetrex で 1 例に悪心, Oleandomycin で食欲不振及び下痢の起つた 1 例と口内炎の 1 例, Sigmamycin で 10.5 日間の投与後に起つた口腔カンジダ症があるのみで, はげしい副作用はどの製剤においても認められなかった。

追 加 徳田 安章(信州大学皮泌尿科)

Triacetyl oleandomycin (T.OM) は動物実験において約 3~4 倍の皮膚濃度に達するから, 深在性膿皮症には極めて有効と考えられる。しかし T.OM 11 例, OM 18 例の比較では大差はなかった。

次に, 急性淋菌性頸管炎に T.OM 25 例, OM 10 例に使用し, とともに著効を認めたが, 臨床効果の差はなかった。これは淋菌が耐性獲得しないためと考えられる。

(26) *Candida albicans* の薬剤耐性について (第 3 報)

村上精次・宮本 薫・池本秀雄・
塩川優一・浪久利彦

順天堂大学医学部第一内科

我々は第 1, 2 報で報告した如く, 2, 3 の抗生物質, 色素剤, 水銀剤等の発育抑制作用を利用して増量的継代法に依り, *Candida albicans* No. 2 (DUKE 株) の薬剤耐性を検査し, Polymyxin B (以下, P-B と略す) のみに耐性獲得が見られ, その耐性株について原株と種々の性状を比較検討した。今回はアルコール, 昇汞, 石炭酸, 等の消毒剤, 酸, アルカリ等の腐蝕剤及び加熱等の *Candida albicans* に対する殺菌効果を見ると共に, その殺菌作用を利用し, 短時間内に於て殺菌作用をまねがれ得たと考えられる抵抗菌株及び, 高張食塩水並びに蒸留水等の滲透圧を異にせる高度の飢餓培地に耐え得た 1 種の抵抗菌株についても P-B に対する感受性の変化を検討その耐性したが, そのすべてに於て大差は見られなかった。次に耐 P-B 性株の耐性復帰状態を見たが 6 カ月以後より, 度は次第に低下し, 14 カ月では 48 時間後判定では 2 倍の耐性度を示し, 96 時間後判定では耐性は全く消失すると言う結果を示した。なお耐性株の継代培養は 1 カ月に 1 回行つた。次に原株と P-B 耐性株との病

原性についてマウスを使用し, 病理組織学的に原株と比較したが, 先づ腎臓については両者に殆んど差異はなく, 耐性株によるものに細胞浸潤, 及び組織の壊死がやや強く見られた。心臓ではやや顕著に耐性株に細胞浸潤及び組織の壊死が見られ, 且つ菌の形態は原株では酵母様細胞が主であるのに反し, 耐性株では仮性菌糸の形をとるのが多いのが認められた。

結論, 我々は 3 報に亘つて *Candida albicans* No. 2 の薬剤耐性について報告したが, 現在までの成績より, 次の結論が得られた。

(1) 数種の代表的薬剤の倍数稀釈系列による増量的継代法により試験管内耐性株の作成を試みたが P-B のみに 8 倍の低耐性株を得た。この耐性株はコリスチンに交叉耐性を示し, トリコマイシンには却つて感受性が増した他は他の薬剤に対しては感受性の変化は殆んど認められなかった。又, この薬剤の他の薬剤に対する二重耐性の獲得は不可能であつた。

(2) この他, 殺菌作用を利用して耐性株の作成を試みたが有意義な耐性株は得られなかった。

(3) P-B にのみ耐性株が得られた理由として, この薬剤のみは 10mg/cc の高濃度でも殺菌作用を示さないことと或種の関係があると思われる。

(4) 我々の実験によれば *Candida* は薬剤耐性獲得の程度が軽度であるが, これは真菌, 特に *Candida* 自体の特性であるか, 又は理想的な抗真菌性物質がないためであるか等については結論は得られなかった。

(5) P-B 耐性株の生物学的性状として形態的には殆んど差異はないが集落はやや粗で, 糖分解能の低下が認められた。

(5) P-B 耐性株の発育速度は原株と同じか, やや促進しているのが認められた。

(7) P-B 耐性株の対動物病原性は原株と同じか, やや増加しているのが認められた。

(8) 死亡マウスの心, 腎について耐性株と原株の組織学的変化及び菌の組織内形態について比較検討した。

(9) P-B 耐性株の薬剤を含まぬ培地の 1 カ月 1 回の継代培養により耐性の持続ないし復帰状態を見たが 14 代継代により耐性が略々消失するのが認められた。

(27) クリプトコッカス症及びカンジダ症に関する実験的研究

高橋久雄・蝶良英郎・山田忠雄・黒田 稔
阪大堂野前内科

われわれは既にクリプトコッカス及びカンジダ症の治療に関して報告してきたが, 今回は更に 2, 3 の実験結

果をつけ加えると共に新たに分与を受けた薬剤の効果を検討した結果について報告する。先づ Unacillin 及び Pimaricin の最小発育阻止濃度は、*C. alb.*, *C. neof.* に対して共に 5.0~1.25 mcg/cc であり、Amphotericin B その他に比しやや劣る結果を得た。其等の実験的マウスカンジダ症及びクリプトコッカス症に対する治療実験の結果では現在の所まだ明らかな効果を認めていない。次にクリプトコッカス症の治療に関し若干追加する。即ちマウス静脈内接種によつて慣性の経過をとらしめたクリプトコッカス症に対して Amphotericin A 及び B, Trichomycin, Nystatin, Aureofacin を接種後 10 日目より腹腔内注射を実施した結果 Amphotericin B に於て多少の延命効果を認めた以外は対照と変わりなく従来の成績と総合して感染早期に投与を行わないと効果が得られないのではないかと考える。次に脳内接種法に依り発症せしめたクリプトコッカス症に Amphotericin B を腹腔内注射した結果、死亡率の上では明かな差を認め、又、肺脳肝の培養の上でも対照群に比し効果を認めた。次に Trichomycin の経口投与に依る治療効果に就いては、*C. neof.* を静脈内接種後 Trichomycin の各濃度の経口投与を行つた結果、50 mcg/マウスの投与群に死亡率の低下を認めたが臓器培養の結果からでは各投与群対照群に比し著しい効果は認められなかつた。次にカンジダ症の有望な化学療法剤としては現在 Trichomycin, Nystatin, Amphotericin B の3つがあげられるが此等3剤の比較に就いては物質の性状、毒性の関係もあり一概には論じ得ないであろうが、今 *C. alb.* 静脈内接種マウスに対して各薬剤 10 mcg, 外に Nystatin 100 mcg, Amph. B は 100 mcg 及び 500 mcg を夫々腹腔内に9日間注射して観察した。その結果、死亡率の上で何れの治療群も対照に比し死亡率の低下を認め、殊 Nystatin 100 mcg, Amphotericin 500 mcg では死亡を認めなかつた。又、腎の肉眼的所見をヒストグラムに依り比較した結果でも何れも対照に比し明らかな差異を認めたが、3剤の間の差異は認められなかつた。一方、馬を用いて作成した凝集価 120 倍の抗カンジダ免疫血清の感染防禦及び治療効果に就いては、明らかな感染防禦効果が認められたが血清を連日筋肉内注射した治療実験の結果では、効果は余り著明でなかつた。

次に以上の治療に関する実験とは別に以下クリプトコッカスに就いて2, 3の実験を行つた。*C. neof.* の1つの特長として生体内に於いては菌体の周囲に極めて厚い莢膜様物質が認められるが、われわれは種々の実験結果から大略4つの型に分けられるのではないかと考える。即ち、通常各菌株ともサブラー寒天培地上ではカプセルは薄く種々の培養条件下、又は動物通過によつてもカプ

セルは厚くならない。ただサブラー液体培地にて培養した場合、生理的食塩水、葡萄糖液に浮遊せしめた場合は輪廓の不明瞭な厚いカプセルが見られる。更に脳背髄液、胸水、腹水、臓器のホモジネイト中に浮遊せしめてもカプセルは薄く生体内に見られる様な緻密で輪廓の明瞭なカプセルは見られなかつた。併し血漿及び血清中に本菌を浸漬してみるとカプセルの厚化が見られ、殊に血清グロブリン中では一部に生体内に見られる様な C. D の如きカプセルを認めた。本実験中、偶々皮下接種後、本菌を腹腔内に再接種した場合死亡率の低下を認めた。即ち、*C. neof.* を皮下接種 10 日目に腹腔内に再接種した所、死亡率が著明に低下し臓器培養を行つた結果では脳を除き、肺肝とも再接種群に菌数の少いことが判つた。そこで更に同様の方法によつてマウス腹水中の細胞を超生体染色法によつて観察した結果、単球及び組織球の滲出は接種2日目を境として徐々に減じるが、その程度は再接種群に於て高度であり、又それ等の細胞の喰菌の程度も初期に於ては再接種群に於て著明で有るが7日以降に於ては殆んど見られない。且つ腹水中の本菌も再接種群に於ては早期に消失する事が認められなかつた。以上の結果は本症の免疫反応とも関連して興味ある事実と考え更に検討を加えつつある。最後に実験的クリプトコッカス症に関し経口接種に依る発症如何を検討したが比較的多量の本菌を接種せるにも拘らず「明らかな発症」は見られなかつた。

追 加 大久保 晃(関西医大第1内科)

カンジダ敗血症のトリコマイシンによる治験例として昨年の本学会で1例を報告したが、最近気管支に原発したと考えられる1例のカンジダ敗血症にトリコマイシン(以下、TrM)1日15万単位を投与し、一応の結果を認めたが、この症例は病原菌に対するアレルギー反応が強いのでコーチゾン、後にプレドニゾロンをTrMと併用して完全に治癒させ得た。カンジダ症にコーチゾン系薬剤の使用は危険とされているが、このように過敏性反応の強い場合にはTrM等の抗菌物質と併用すれば有用なものと考えられる。

(28) 抗真菌剤の研究(第1報)

2, 3 水銀製剤の基礎的実験

北大皮膚科

三浦祐晶・小野塚 佐

同薬学科

岩本多喜男

近来皮膚真菌症に対する治療剤として、有機水銀誘導体が注目されている。今回我々は5種の有機水銀剤について、試験管内実験を行い、この内2, 3の薬剤については、動物実験並びに臨床実験を行つたので、その成績を報告する。

併用した有機水銀剤は、I. Furfural-5-mercurichloride, II. Ethylmercuri phosphate, III. Bis-Ethylmercuri phosphate, IV. *n*-Butylmercuri chloride, V. Mercuri-bis-thioglycolic acid の5種である。

実験成績

A. 試験管内実験 猩紅色菌、趾間菌、星芒状菌並びに *Candida alb.* に対する抗菌力を見ると、

I では静菌力 8 万倍～16 万倍

殺菌力 4 万倍～16 万倍

II 静菌力、殺菌力共に 256 万倍～512 万倍

III 静菌力、殺菌力共に 128 万倍～512 万倍

IV 静菌力、16 万倍～512 万倍

殺菌力、16 万倍～256 万倍

V 静菌力、殺菌力共に趾間菌で2万倍

他は1万倍でも移植菌の発育が認められた。

対照とした Merzonine では静菌力は白癬菌で128万倍～256万倍、*Candida alb.* で32万倍、殺菌力は白癬菌で64万倍～128万倍、*Candida alb.* で32万倍であった。

即ち、我々が使用した5種の有機水銀剤中、Ethylmercuri phosphate, Bis-ethylmercuri phosphate は試験管内実験に於て、高い抗真菌作用を示し、対照とした Merzonine の2倍～4倍となつている。

B. 動物実験 星芒状菌を接種したモルモットに Ethylmercuri phosph., Bis-ethylmercuri phosph. 並びに *n*-Butylmercuri chlor. を親水軟膏及びカーボワックスで夫々0.2%の軟膏としたものを10日間塗布した際の成績は、0.2% Ethylmercuri phosph. 親水軟膏並びにカーボワックス軟膏では治癒率夫々87.5%, 75.0%であり、Bis-ethylmercuri phosph. では共に100.0%, *n*-Butylmercuri chlor. では夫々62.5%, 50.0%であった。

C. 臨床実験 動物実験で高い治癒率を示した軟膏を臨床的に使用したが、原則として乾燥型の皮疹には親水軟膏基剤のもの、湿潤型にはカーボワックス基剤のものを、1日1回塗布せしめた。

患部に使用する前に該薬剤の0.5%親水軟膏を健康皮膚10例に2日間塗布してその刺激性を検したが、慢性湿疹の1例に軽度の発赤を認めたので、他の9例では全く無症状であった。

症例は趾間白癬10例、汗疱状白癬1例、頑癬2例、爪甲白癬1例、汎発性カンジダ症1例の計15例である。

尚、同一症例に2種以上の軟膏を塗布せしめた例もある。

臨床成績を一括すると、0.2% Ethylmercuri phosph. 親水軟膏では4例中、有効1例、やや効2例、無効1例

であり、カーボワックス軟膏では4例中、著効1例、有効1例、やや効1例、無効1例であった。(無効例は何れも軽度の皮膚炎を生じたため治療中止したもの)。次に0.2% Bis-ethylmercuri phosph. 親水軟膏では5例中、著効3例、有効2例、カーボワックス軟膏では7例中、著効3例、有効3例、やや効1例であった。

臨床効果は例数が少いため、にわかに断定はし得ないが、Bis-ethylmercuri phosph. の0.2% 親水軟膏で有効率100.0%、同じくカーボワックス軟膏で85.7%と従来の製品に比して可成高率を示している。

以上の使用経験から0.2% Bis-ethylmercuri phosph. カーボワックス軟膏は充分臨床的に使用しうと思われが、更に詳細な点については今後の研究に俟ちたい。

(29) 3-Amino-4-hydroxybenzoic acid hydrazide (ABH) による癩の治療に関する研究(第1報)

戸田忠雄・森 良一・徳永 徹

九州大学医学部細菌学教室

宮田唯夫・春日俊章・有菌秀夫・徳田博重

国立療養所星塚敬愛園

1. 鼠癩の発症阻止実験

3-Amino-4-hydroxybenzoic acid hydrazide (ABH) (第一製薬提供) はヒト型結核菌 *H₃₇Rv* 株に対して *in vitro* で3～6 mcg/ml で増殖抑制効果があり、マウスによる実験結核症では毎日1mgの投与で脾の菌数が約1/5に抑制される。また、マウスに対して800 mg/kg (体重)の腹腔内投与でも急性中毒をおこさず、0.2 mg/匹/1日連続2カ月皮下投与しても体重の減少をみないので鼠癩に対する発症阻止実験を行つた。

マウスに継代したハワイ株鼠癩皮下結節から生理食塩水を用いて100倍乳剤を作り、体重20±2gのddN系マウスの腹部皮下に0.2ml宛接種した。鼠癩菌を接種した翌日より0.5% Tween 80 加生理食塩水に1mg/mlの濃度にガラス玉とコルペンでABHを懸濁液にし、マウスの背部皮下に週6日、毎日0.2ml宛注射した。薬剤対照として、INAH 1mg/ml (生理食塩水)を0.1ml宛皮下投与群を設けた。注射開始後15日おきにレプロームの大きさを測定し、さらに2カ月後に剖検を行い、鼠脛リンパ腺、肝、脾からスタンプスメヤを作り、Ziehl-Neelsen染色をほどこして鼠癩菌の体内分布を検索した。

その結果、鼠癩の発症に対してABHはINAHにはおとるけれども無処置群のマウスに比して軽度の発症阻止効果がみられた。即ち、レプロームの大きさは、45日

後の判定ではコントロールに比し, ABH では約 3/4, INAH では約 1/2, 60 日後では夫々約 4/5, 3/5 であった。又スタンプ・スメヤでは 10×10 にて全視野含菌細胞数が, INAH では各臓器殆んど 0 であったのに対し, コントロールは平均数コ, 中には 11~50 のものもあり, ABH では数コないしはそれ以下で, 10 以上のものは見られなかった。

2. 人体の癩治療については 7 名の患者について, 1 月から 3 月にわたって毎日 0.3~0.4 g 経口投与し, または 1 週 3 回 0.15~0.3 g を投与して最近まで観察し, なお投与をつづけている。まづその結果として血球像や血色素量にはその間に变化なく, また B.S.P. 試験や高田反応にも殆んど影響を与えないことがわかった。癩性変化に対する影響としては結節や斑紋の軽快したと思われるものもあるし, 結節が軟化して潰瘍となり, 痂皮形成をなすものなどもある。目下のところでは果して本剤が癩治療薬として用いられるか否かについて結論を出すことはできない。更に数カ月を観察して判定を下したいと思う。

(30) Paper disc culture 法による抗結核菌力の迅速判定に就て

西村 治雄・中 島 清

塩野義製薬細菌研究室

私達は既に昨年の細菌学会関西支部会に於て, 人型結核菌の 5 日間濾紙上培養に依つて, 明瞭なコード状発育が見られる事を基として, 薬剤の抗菌力或は菌の薬剤抵抗性を迅速に判定することが出来ると報告したが, この場合抗結核剤を培地中に含有せしめることなく, ペーパーに稀釈液を浸すのみで実験を行つたが, このことは別の実験に依つて, 薬剤が周囲に拡散してペーパー中の濃度が低くなり, その為 10% 人血漿加 KIRCHNER 培地を用いて行つた稀釈法の成績に比較して, 感度の悪いことが欠点となつた。そこで, 今回は此の点を改良する為ペーパーを可検薬液に浸すのみでなく, 培地中にも等濃度の薬物を含有せしめて実験を行つた処, 稀釈法と略同様の成績を得たので, その結果を報告する。

即ち, 予め種々の濃度に薬剤を含有する 1% 小川培地又は 10% 人血漿加 KIRCHNER 2% 寒天培地を作り, 滅菌した直径約 1 cm の濾紙円盤を培地と等濃度の薬液(但し小川培地を使用する場合は可検薬物を蒸溜水にて稀釈し人血漿加 KIRCHNER 培地では同種培地を以て稀釈した)に浸し, 滅菌濾紙上に置いて余分の薬液を吸い取る。一方 10% 人血漿加 KIRCHNER 培地の表面に発育した 7~14 日間培養の菌膜を取り, 滅菌のガラス球

入りコルベン中で充分振盪磨砕した後, 食塩水を加えて 0.5 mg/ml の均等浮遊液としたもの 1 白金耳を, 薬液を滲ませたペーパーの中央に接種し, 上記培地の表面に置き, ゴムキャップを装し, 培地の表面を下にして孵卵器に納め 37°C で 5 日間培養後, ペーパーを脱してメタノールにて固定, チール氏液加温染色を施し, 塩酸アルコールに依る脱色と水洗とを交互に反覆した後, 弱拡大で菌体の発育度を鏡検した。

その結果, 次の様な成績を得た。

1. 小川培地を用い, H₃₇Rv 株に対する抗菌力を比較した処, INAH 及び PAS では深部培養の成績に全く一致し, SM のみは 5 倍の差を以て本法の方が稍感度が悪かつた。

2. 小川培地を用い, 黒野株に対する抗菌力を比較した処, INAH では同等, SM, PAS では約 2 倍の感度の差が認められ, 稀釈法より稍感度が悪かつた。

3. 小川培地を用い, INAH 耐性株 (100 mcg/ml 感性) に対する INAH の抗菌力を実験した処, 稀釈法と同等の成績を得た。

4. 10% 人血漿加 KIRCHNER 寒天培地を用い, H₃₇Rv に対する抗菌力を稀釈法と比較した処, INAH, PAS では一致し, SM では 2 倍の差を以て本法の感度が悪かつた。

以上の成績から結論として結核菌の 5 日間濾紙上培養法は, 10% 人血漿加 KIRCHNER 培地を用いて行つた 3 週間培養の稀釈法と略近接した成績を以て, 抗結核剤のスクリーニング, 又は結核菌の薬剤抵抗性検査を行うことが出来, 同時にこの方法は抗結核剤の抗菌力迅速判定法の 1 つとなり得るものと考えている。

(31) Streptomycin と Dihydrostreptomycin の生物学的定量

浜田 義雄・神崎 俊彦

武田薬品醸酵研究所

Streptomycin(SM)と Dihydrostreptomycin(DHSM)に対する拮抗は *Pseudomonas aeruginosa* の培養濾液でみられることが SUREAU ('48) 等により報告され, Streptomycinase とよばれたが, これはその後 CORNFORTH ('54, '56) らにより酵素ではなく, 2-Alkyl-4-hydroxyquinoline-N-oxide 及び誘導体であることが証明された。これらの物質は SM, DHSM に非特異的であるが, 一方, Cysteine により SM の抗菌力が抑制されることが分つて (DOLAH '47 他), 種々のアミノ酸及び含硫化合物による阻害物質の報告がなされた。演者らは SM のアルデヒド基に結合する化合物の探索を行い,

NH₂ をもつものとして Semicarbazide 及び Hydroxylamine, -SH をもつものとして Cysteine, Thioglycolic acid 及び Penicillamine について検討した。この内 Hydroxylamine 及び Thioglycolic acid は SM 不活性化の点では試料の点で、Penicillamine は試料の点で実験を進め得なかつた。Semicarbazide 及び Cysteine は SM の抗菌力をよく不活性化するのみならず、DHSM に影響しないので分別定量に用いることを試みた。Semicarbazide の大量は夫れ自体抗菌性をもつもので < 4 mg/cc 濃度とする必要があつたが、血清、尿等の体液及び培地組成等の影響を考慮して主として Semicarbazide を用いた。

SM を含む (推定 10 mcg/cc 以下の場合) 検液に Semicarbazide の < 2 mg/cc > 0.5 mg/cc を加え、*B. subtilis* 芽胞を種菌とする cup 法で検定することにより残存 DHSM 量を測定することが出来る。この場合、体液濃度の測定には体液による影響を考慮して検液と同量の体液と Semicarbazide を標準液に加えた。市販複合ストレプトマイシン中の DHSM 及び SM を本法により測定した結果と鉄明鑾呈色反応 (マルトール反応) (藤原 '55) による SM の化学定量値とはよく一致することが証明された。

(32) 単球内結核菌培養に関する研究

内藤比天夫・真下啓明・古賀久治・高橋健一
国井乙彦・丹羽寛文・安田和人・堺 隆弘

茨城県立中央病院・東大田坂内科

組織培養法によりモルモット腹腔内単球に結核菌を培養し、その増殖傾向に対する抗結核剤、BCG 免疫、抗結核剤とプレドニゾロンの影響を追求したので報告する。

Ⅰ 実験方法

腹腔内単球採取のために 0.01% グリコゲン加生理食塩水 10~15 cc をモルモット腹腔内に注射し、4~5 日目に腹腔を開き 1.1% クエン酸ソーダ加ハンクス氏液 30 cc で洗滌すれば約 1,000/cmm の単球を含む液を得る。これを 1~2 回ハンクス氏液で遠心洗滌する。使用菌は H₃₇Rv および BCG 菌株を用い、Difco のアルブミン 0.5% 加 DUBOS 培地中に 1 週間培養したものを 2,000 r. p. m. 10 分遠心し、その上清の単個菌を使用した。細胞浮遊液 1 cc に対し 0.4 cc の菌液を混じ、37°C 30 分間よく攪拌し食菌を行わせたのち、ハンクス氏液で数回洗滌し食菌されない菌を除く。次に中型シャーレにおおいガラスを 3 等分したものを放線状に並べ、先の食菌細胞浮遊液を 10 cc 注入 30 分間静置する。その後上清を除き鶏プラスマ 1 滴、鶏卵胎児組織抽出液 1 滴を

おおいガラス上に滴下、余分の液をすてると、細胞はプラスマ凝固液でおおわれ剥離困難となる。これを 60% 馬血清加ハンクス氏液 2 cc を入れた中試験管内に 1 枚ずつ注入し、培養液がおおいガラスを覆うようにして、37°C で培養する (培養前平均菌数 2, 食菌率 20% とすれば、1 枚のおおいガラスに 5 万の細胞および 2 万の結核菌が含まれている)。判定にはメタノール固定後乾燥、ZIEHL-NEELSEN 染色をおこない個々の細胞中の結核菌数を数えた (細胞中 15 コ以上は数えるのに困難であり 20, 30 として数えた)。増殖傾向は食菌した細胞 100 コの総菌数の比で示した。

Ⅱ 実験成績

(A) 抗結核剤のモルモット単球結核菌増殖に対する影響

1) SM: 2.5 mcg では殆んど影響なく、5 mcg で軽度の増殖阻止を示し始め 10 mcg で中等度の増殖阻止作用を示すが 50~600 mcg で始めて強力な阻止作用を発揮する。

2) PAS 10 mcg で軽度の増殖阻止を示すが 100 mcg でも尚結核菌の増殖を完全に抑えることが出来ず、形態上でも菌の伸長を認め対照との差を認め難い。

3) INAH: 0.025 mcg で軽度の増殖阻止作用を示し 0.1 mcg 以上で完全に増殖阻止作用をあらわす。INAH に特異的なことは強力な増殖阻止作用と菌の形態的变化すなわち菌の短縮化が著明なこととである。

4) CS: 1 mcg, 10 mcg では全く増殖阻止を認めず、50 mcg で中等度、100 mcg で高度の増殖阻止作用を示すが完全ではない。

5) PZA: 10 mcg, 100 mcg で中等度、1,000 mcg に至つて強力な増殖阻止を示す。

6) KM: 10 mcg で或程度の阻止作用を認め、100~1,000 mcg で強力な増殖阻止作用を認める。

(B) BCG 生菌免疫の単球内結核菌増殖に対する影響:

SUTER は 1952 年モルモットに BCG 生菌免疫を行い、その腹腔内単球は BCG 菌の増殖を完全に阻止すると言ひ、一方免疫動物より得られた単球による正常動物に対する受働免疫が可能であるとも言われており、免疫処置の細胞に対する影響について実験を行つた。BCG 1 週間培養液 0.1 cc をモルモット皮内に接種し 4~5 週目の単球に BCG 菌および H₃₇Rv を食菌させ培養し一部自家免疫血清、他は馬血清を培地としたが何れの場合にも殆んど増殖阻止作用を認めなかつた。

(C) プレドニゾロンの単球内結核菌増殖に対する影響:

ホルモンと感染、食菌等の関連について種々報告され