

## 日本化学療法学会第6回総会一般講演要旨

昭和33年6月10日(第2日)

## (65) Pe-Shock の実験的研究

血圧下降を指標とする実験

塩田 憲三・大貝 嘉弘

大阪市立大学医学部小田内科

血圧下降が全身ショックの1症状である事をとりあげて、動物(モルモット)に種々な方法でPeを注射感作し、その誘発時の血圧下降の状態を検索し、ショックを惹起せしめ得ないまでも、その部分症状の一端を確認出来ないものかと考えて実験した。

実験はすべて400~500gのモルモットを使用し、以下に述べる種々な方法でPeを注射感作し、感作終了3~4週後、Peでchallengeして血圧を測定した。血圧測定は総頸動脈に血管カニューレを接続し、キモグラフに血圧の変動を記録した。血圧測定時動物はすべて非麻酔で行った。

## 実験I 感作方法

第1群; 通常人体にPeを投与する状態に近い方法として菌感染してPe注射を施行した。即ち、ブ菌209 P株4mg/cc生理的食塩水浮遊液の1ccに石英砂0.5gを混じり、その0.1ccを腹部皮内に注射、1~2日後結晶Pe-G 2万単位/ccの0.1cc(2,000u)を腹部皮内に注射、之を5回繰返した。

第2群; 第2群より第5群まではPe分解物が感作成立するかも知れないとの考えにて行つた。即ち、第2群は有効期限切れの懸濁水性Proc Pe-Gの3,000uを1~2日置きに腹部皮内に5回注射。

第3群; 懸濁水性Proc-Pe-Gを100°C 30'加温し3,000u相当を1~2日置きに腹部皮内に5回注射。

第4群; 結晶Pe-G 10万単位/2ccを100°C 30'加温、その0.1cc(5,000u)を1~2日置きに腹部皮内に5回注射。

第5群; 懸濁水性Proc-Pe-Gを10日間60°Cに保ち、その3,000uを1~2日置きに腹部皮内に5回注射。

第6群; 正常無処置モルモットを対照群とした。

誘発; すべて感作終了3週後に行い、誘発注射には水性結晶Pe-G生理的食塩水溶液、及びその100°C 30'加温したもの2万uを下肢静脈内に注射した。

結果; 第1群; 24例中加温Peで7例下降、Peでは下降例はなかつた。

第2群; 8例中加温Peで1例、Peで2例下降した。

第3群; 14例中加温Peのみ1例に下降、

第4群; 7例中加温Peのみ1例下降、

第5群; 8例中加温Peのみ1例下降、

第6群; 即ち対照群では血圧の下降例はなかつた。

## 実験II 感作方法

実験IIでは感作回数を10回に増した。

第1群; 実験Iの第1群と同様菌感染し、100°C 30'加温結晶Pe-G 2,000uを腹部皮内に10回注射した。

第2群; 同様菌感染したものに結晶Pe-G 2,000u 10回腹部皮内に注射した。

誘発; 誘発注射には、(1)水性結晶Pe-G生理的食塩水溶液2万u。(2)100°C 30'加温結晶Pe-G 2万u。(3)水性結晶Pe-G 20万uを、10×稀釈卵白生理的食塩水溶液2.5ccに溶かし、2時間37°C後24時間氷室に貯えたもの2万u。(4)100°C 30'加温結晶Pe-G、10万u/ccに5×稀釈卵白1.5ccを加え2時間37°C後24時間氷室に貯えたもの2万uを使用した。

成績;

第1群、第2群とも下肢静脈内注射にての誘発で血圧下降はなかつたが第2群中静脈内に注射出来なかつた6例に心臓内注射を行つた処、卵白Peで3例に血圧下降を認めた。但し、1例に心臓内出血を認めた。無処置群に心臓内注射をしたが、心臓内出血のなかつた3例ではいずれも血圧下降を来さず、血圧下降例はいずれも心臓内に大量の血液貯溜を認め、所謂Herztamponaseのための血圧下降と考えられた。

## 実験III 感作方法

第1群; 乳房内に菌感染すると著明に膿瘍を形成する事実があつたので、ブ菌を乳房内に注射し、1~2日置きに結晶Pe-G 2,000uを同一部位に注射する方法を10回繰返した。

第2群; 実験IIの誘発に使用した卵白加温Peの5,000uを1~2日置きに10回腹部皮内に注射した。

誘発及び結果

誘発はすべて心臓内に注射した。

第1群では実験IIの誘発に使用した卵白Peの2,000uを注射したが、心臓内出血のない6例共血圧下降を来さなかつた。

第2群は正常モルモット血清で結晶Pe-Gを溶かし、2時間37°C後24時間氷室に放置したものの2万uを

注射したが、心嚢内出血のなかつた6例とも血圧下降を認めなかつた。

#### 実験 IV

他働的免疫的な考えより Pe-allergy 患者血清 1 cc モルモット静脈内に注射し、4 時間、48 時間、72 時間後に血圧を測定、誘発注射を行った。誘発には結晶 Pe-G 2 万 u, 100°C 30' 加温 Pe G 2 万 u を下肢静脈内に注射した。

#### 結果 第1例：

4 時間後 Pe-G で血圧下降 (－)<sub>1</sub> (+)<sub>0</sub>

48時間後 Pe-G で下降 (－)<sub>5</sub> (+)<sub>1</sub>

加温 Pe で下降 (－)<sub>3</sub> (+)<sub>1</sub>

72 時間では Pe-G 及び加温 Pe で各々3例とも血圧下降を認めなかつた。

#### 第2例：

48 時間後 Pe-G で下降 (－)<sub>3</sub> (+)<sub>0</sub>

加温 Pe で下降 (－)<sub>3</sub> (+)<sub>1</sub>

なお非 Pe-allergy 血清で行つたものでは Pe-G, 加温共各々3例に血圧下降を認めなかつた。

#### 追加 熊谷 朗(阪大堂野前内科)

私共もペニシリンショック及びアレルギー患者血清をモルモットに受動感作し 48 時間後の腸管の SCHULTZ-DALE 反応及びショック誘発試験を行った。「ペ」及びその分解産物単独を抗原とした場合 S-D 反応陽性は 13 例中 3 例のみであつたが「ペ」と病巣蛋白と incubate して得た「ペ」蛋白結合抗原では全例陽性という結果を得ている。「ペ」蛋白結合の場合の決定基は bioactivity より見ても「ペ」自体でないと推測される。

なお「ペ」及び「ペ」類似化合物単独で陽性に出現した場合を取りあげ、吸収実験により反応決定期の検討の結果、Penicillin 及び Desthyo benzyl penicillin 等は同一抗原群として吸収され、Penicilloic acid, Penicillenic acid 等ラクタム環開存している群は同一抗原群として吸収される 2 種の決定群を持つ事を認め得た。ただこれが如何なる場合にも適応出来るかは、いまだ疑問である。ショック誘発試験は全例陰性の結果を得た。

#### 追加 熊谷 朗(阪大堂野前内科)

私共は Penicillin 感作過程をおつて研究し最も生体条件に近いものとしてアロエロナート膿瘍内に「ペ」を十数回注射する方法や「ペ」と病巣蛋白と結合せる抗原を感作する事により S-D 反応、及びショック陽性例を来す事は昭 31 年にまでに報告したが、本年初め科研の「ペ」ショック基礎的研究班の依頼で実験的に最も高率に「ペ」ショックを起す事の方法論が問題となり、現在北大のされた同一条件、抗原のアルブミンも同一物質を期して北大内科より分与を受けて実験した。この方法で

の私共の成績は反応 14 例中全例、ショック誘発試験も 13 例中全例陽性、その内 10 例ショック死といつたはなはだ高率な成績を得ておる。本実験は人の「ペ」ショックをどれだけ説明し得るかは別として「ペ」分解産物と蛋白の結合せる抗原として感作されれば「ペ」由来の抗原が決定基となり、S-D、ショックがはなはだ高率に生ずる事はまことに注目すべき実験と思う。即ち「ペ」ショック動物実験の「決定盤」とでもいうべきものと考えられる。

さらに「ペ」及び「ペ」誘導体の単独で *in vivo* で本感作動物の脱感作実験をしたが、誘発注射前の単独静注では上記いづれの抗原でもなんら抑制を受けず、3 日間の単独皮下注射群ではわずかに抑制といつた結果を得ている。

### (66) Penicillin 並びに該分解産物の薬理学的研究 とくに中枢作用について

中塚 正行・荒谷 春恵・大下 浩二  
広島大学医学部薬理学教室

Penicillin G(PG) の中枢作用について、その一部は近畿支部総会で報告したが、今回はその後得られた成績について述べる。

1) PG-K, PG-Na, Procaine PG(PPG), Leocillin, Benzylpenicilloic acid (PA), Benzyl-Penicilloic acid (PB) 及び Desthiobenzylpenicillin(PC) を、マウスに頭頂部より脳実質内に注入すると、被刺戟性は増大し、間代性痙攣を起し、ついには死亡する。

その際、LD<sub>50</sub> は PG-Na(20 mcg/m), PG-K(30 mcg/m), PPG (70 mcg/m), Leocillin, PA, PB 及び PC (100 mcg/m 以上)。また、間代性痙攣 ED<sub>100</sub> は PG-Na (15 mcg/m), PG-K (19 mcg/m), PPG (50 mcg/m), Leocillin (53 mcg/m), PB (70 mcg/m) 及び PA, PC (100 mcg/m 以上) であつた。

2) 無麻酔家兎に PG を大槽内に適用すると、血圧は一過性に下降の後上昇し、呼吸は抑制後促進し、間代性痙攣をみとめ、3 mg/kg 適用例では全例死亡した。

つぎに PG 分解産物、PA, PB 及び PC でも程度に差はあるが、おおむね同一傾向の諸症状をみとめ、各薬物の中枢作用、薬理作用及び抗菌作用はいずれも PG > PB > PA > PC の順に大であつた。

PG 0.5~0.1 mg/kg を大槽内に前処置した場合、PG の中枢作用の度はあきらかに増大し、単独適用時の 1/10 ~1/30 量で痙攣がみとめられた。PB 前処置例でも同様の作用があつたが、PC ではみとめられなかつた。

このように PG は中枢適用により痙攣毒として作用する事を知つた。

3) 上記の PG による血圧の変化は、Ach (下降) 及び Nicotine (上昇) のそれと類似し、痙攣の状態は Ach, Eserine 及び Cardiazol のそれと一致し、Picrotoxin 及び Strychnine とは趣を異にする。

また、このような血圧の変化及び間代性痙攣は、Ach 持続適用時は増大し、Adrenaline 持続適用時は減弱した。

Atropine 前処置, chlorpromazine 前, 後処置によりあきらかに拮抗作用がみられ、TEA, Methylhexital, Urethan 及び Imidaline 前処置例では軽度ながら拮抗作用を示した。

以上の如く、PG は中枢適用によりあきらかに間代性痙攣を起し、連続適用するとその閾値が低下し、また、PG 分解産物 (PA 及び PB) で同様の作用がみられ、それらは Ach の作用と一致し、Atropine 等により拮抗される諸事実より、PG による痙攣には Ach 様作用が主役を演じ、ひいては、P ショックの 1 因として、血清学的な因子とともに見逃し難い点と思考する。

## (67) ペニシリンアレルギーに関する研究

川上 保雄・高橋 昭三・村山 蕪助  
東大物療内科

吾々はペニシリンアレルギーの実験免疫学的生成をペニシナーゼを用いて試みて見た。その出発となる仮定として、次の様なことを考えた。即ち、若しペニシナーゼの酵素としての作用基と抗原としての分子決定群とが等しいものとするならば、ペニシナーゼに対する抗体アンチペニシナーゼ (Anti-Pase) はペニシリン (Pc) と同一の分子決定群をもつた蛋白体であることが想定される。そこで此の Anti-Pase でモルモットを感作すればこれは蛋白であるので容易に動物を感作し得て Pc の抗原としての活性分子群と丁度対応する分子群を、而して有する抵抗ペニシナーゼ (Anti-Anti-Pase) を生成するであろう。従つて抗原 Pc と抗体 Anti-Anti-Pase との間には抗原-抗体反応、或は更にアレルギー反応が発来し得るであろうという仮定である。

先ず家兎をペニシナーゼ (P-ase) で感作すると、家兎血清中には P-ase と沈降反応を示す抗体が出来る。

此の Anti-Pase と Pc とが、少なくとも一部共通な分子決定群を有することは、Pc の存在により P-ase と Anti-Pase の間の沈降反応が阻止されることにより明らかである。此の際 P-ase と等価の Pc を加えると、沈

降反応は、ほぼ完全に阻止される。又 Anti-Pase 血清と一定量の P-ase、例えば 40,000 単位の P-ase との間の沈降反応は 40,000 単位の Pc で全く阻止されるが、Pc を 40 単位まで稀釈しても尚軽度には阻止作用が認められる。即ち Anti-Pase は P-ase と沈降反応を呈する場合、殆ど Pc と同一分子決定群を以て反応しているといえる。

又 Pc は P-ase 感作家兎或は P-ase 感作モルモットに於ける P-ase によるアレルギー反応をも阻止し得る。即ち、此等動物に於ける P-ase による Arthus 反応は P-ase に Pc を混合して注射すると明に減退する。但し此の際 Freund の Adjuvant を P-ase につけて予め感作した動物に対しては、Pc は P-ase による Arthus 反応を抑制しない様である。又 P-ase 感作モルモット腸管の P-ase による SCHULTZE-DALE 反応も Pc により著明に抑制される。此の様なことは Pc が、それに対し拮抗的或は押しのけ的働いている抗体は流血抗体或はアナフィラキシー抗体であろうことを暗示している。

次に Anti-P-ase 家兎血清を以て、モルモットを感作すると、モルモット血清中には Anti-Pase 家兎血清と沈降反応を呈する抗体 Anti-Anti-Pase が出来る。此の Anti-Pase 家兎血清と Anti-Anti-Pase モルモット血清との間の沈降反応も Pc によりある程度抑制される。即ち Pc と Anti-Pase とは相互に押しのけ的に働き Anti-Anti-Pase との間の沈降反応が阻止されると考えられる。又 P-ase の存在も Anti-Pase と Anti-Anti-Pase との間の沈降反応に対し稍抑制的である。即ち、此の場合は P-ase と Anti-Anti-Pase が Anti-Pase をせりあつていてと考えられる。

更に Anti-Anti-Pase モルモット血清は正常モルモット血清に比し Pc の抗菌力を弱める作用が稍強い。又 Anti-Pase 血清の存在により P-ase の酵素作用は軽度拮抗を受ける。即ち、P-ase 単独よりも、Anti-Pase 血清が存在すると Pc の抗菌力価の消退の度合は少い。此等のことも上述の Pc 或は P-ase と Anti-Pase 又は Anti-Anti-Pase との間のせり合い現象を示すものといえる。然るに Anti-Pase 家兎血清ないしは Anti-Pase モルモット血清 (或は此等動物の脾モモジェネート) を以て感作したモルモットは、SCHULTZE-DALE 反応に於ても、全身アナフィラキシー実験に於ても、ペニシリン自体によつてはショックをおこすことが出来なかつた。このことは第 1 段階の Anti-Pase 血清を作るまでの過程に於ては、Pase ないし Pc 分子決定群の特異性が保たれているが、第 2 段階の Anti-Anti-Pase 抗体の生成に於ては、この特異性は大部分消失していることを示すものであろう。

## (68) ペニシリンアレルギーに関する 研究 (第4報)

堀内 淑彦・谷本 普一・高橋 研二  
櫛引 昭市・島倉 洋・北山 重弘  
河島 孝・渡辺喜久雄

北大医学部鳥居内科 (主任 鳥居敏雄教授)

血清アルブミン (以下、Al と略) がサルファ剤と結合することは、夙に DAVIS や他の研究者達によつて報告されてきたが、1947年 TOMPSETT らはペニシリン (以下、Pc と略) G が精製 Al や血清のある部分と結合すること (PcG は 56%, PcX は 96%), 人血清中には Pc を非活性化するか或は破壊するかする物質が含まれていることを述べている。又 CHASE は picryl chloride などの蛋白と容易に結合する単純化合物を用い、モルモットの感作を行つた際、それらを単独に用いるよりもモルモット血清との emulsion を用いた方がより高い価の抗体を得て、全身性アナフィラキシーショックも起し得、drug hypersensitivity は蛋白結合により増強されるだろうと述べているが、経口並びに注射に用いる薬剤については Azo 蛋白化以外は感作成立の報告をみない。我々は1昨年以來種々の Adjuvant や Schlepfer 或は局所の炎症惹起などを用いて、Pc の動物感作実験を行つてきたが、確実な感作方法として卵白 Al と Pc の混合物を使用することが最もよいと言う結論に達し、これを前回の学会で報告した。今回は、1) 卵白 AlPc による感作成立の再確認、2) 同種モルモット AlPc による感作成立の有無、3) 全身性アナフィラキシー・ショック誘発の可能性、4) Passive SCHULTZ-DALE 反応の可能性について実験を行つた。

実験動物 体重 400 g 前後の雄モルモット。

感作方法: COLE 法で2回再結晶した卵白 Al と、ADAIR, ROBINSON 法で2回再結晶したモルモット血清 Al の各々 5 mg を 0.5 cc の生理的食塩水に溶解し、これに結晶 PcG ナトリウム 5 万単位を 0.5 cc に溶解したものを加え、この混合液を1昼夜 37°C に放置した後遠沈し、沈渣を 1 cc の生食に再溶解した。これを pH 7.8 に調整し1回 0.1 cc 宛 3 日間隔で 10 回、或はそれ以上皮下注射した。

感作成立の判定: SCHULTZ-DALE 反応では誘発抗原として馬血清 AlPc 並びにモルモット AlPc 0.2 cc 宛用い、急速に著明な腸管収縮を認めるもののみを陽性とした。全身性アナフィラキシー・ショックでは誘発抗原として馬血清 AlPc 0.4 cc を生食で 2 cc にしたものを静注し、5 分以内でショック死したものの、或は著明なシ

ョック症状を呈したものを陽性とした。

### 実験成績

- (A) 卵白 AlPc 感作群の SCHULTZ-DALE 反応は
- 1) 17 回感作群では 8 匹中 1 匹陽性。
  - 2) 12 回感作群では 27 匹中 4 匹陽性。
  - 3) Freund's Adjuvant 処置 10 回感作群では 5 匹全例陰性。
  - 4) 市販卵白 Al を用いた 10 回感作群では 3 匹全例陰性。

以上合計 5/43 で、昨年夏に行つた 100% 陽性に比し低率であつた。

(B) モルモット血清 Pc 10 回感作群の SCHULTZ-DALE 反応は 4 匹全例陰性であつた。

(C) モルモット血清 AlPc 10 回感作群の SCHULTZ-DALE 反応は 10 匹中 5 匹に陽性であつた。

(D) 以上の陽性例中、特に強い腸管収縮をみた 2 匹のモルモットの血清 5 cc を用いて、夫々 2 匹に passive SCHULTZ-DALE 反応を行つたが、何れも陰性であつた。

(E) 2 匹の陽性例について、2 万 u/cc の結晶 PcG 液に 37°C 1 時間浸した腸管を用いた SCHULTZ-DALE 反応は何れも incubate 前と変らない程度の陽性度を示し、この状態では脱感作は認められなかつた。

(F) 卵白 AlPc 10 回感作群の全身性アナフィラキシー・ショック誘発実験では、誘発抗原として馬血清 AlPc に対して 5 匹中 2 匹が静注後 5 分以内で著明な痙攣、呼吸困難を起して死亡し、1 匹は呼吸困難、全身衰弱感などのショック症状を認めたが死亡せず、他の 2 匹は無症状であつた。ショック死の 2 例では肉眼的に肺気腫が著しく、生存の 3 匹も 30 分後に撲殺し病理解剖を行つたが、ショック症状を認めた 1 例では肺気腫が著しく、無症状の 2 例では肉眼的に変化を認めなかつた。又 Pc 単独を誘発に用いたが、5 匹全例ショック症状なく、対照とした馬血清 Al 静注の 5 匹にも変化が認められなかつた。

### 結 論

(1) モルモットを同種のアルブミン Pc で感作することは可能であり、日常使用される薬剤と Al を結合させ (且つそれが同種である) 感作に成功したのは我々が最初であろう。各種薬剤アレルギーの感作の機序と血清 Al との関係について今後も尚追求したい。

(2) モルモットの Pc による全身性アナフィラキシー・ショック惹起に成功した。主要死因は肺気腫によるものと思われる。

(3) モルモットの卵白 AlPc 感作は前年夏に比し、極めて頻度が悪かつたが、これは冬期の寒冷の影響や栄養にも可成り密接な関連があると思われ、この原因も将

来明らかにしたい。

### (69) ペニシリンショックの臨床所見

佐野 一郎

国立病院抗生物質副作用共同研究班  
国立東京第一病院

Pショック症状の詳細な調査は、Pショックの発生機序を考察する上に重要な資料になるので、曩に31年8月に調査した国立病院、療養所及び厚生省で調査した我が国のPショックの臨床所見をその後再調査した。再調査数は1,192名で、臨床症状を検討して6群に分けた。Aは血圧降下、脈搏触知不能、喘鳴、尿尿失禁、精神障害があつてショックと考えたものである。A'及びBは軽症、CはPアレルギー反応、Dは記載簡単のため判定困難、EはP副作用以外のものである。1,192名中ショック症状の典型的なものはショック死が86名、Aが617名、計693名である。投与方法によつて分けると筋注初め点眼、歯科門歯挿入、吸入、膈内挿入、塗布、内服、テスト等何れの投与方法でも起つている。死亡率は全体として11%であるが、テストの死亡率は平均より高く17%である。P投与より発症迄の時間は73%が5分以内で12%が11分以後である。これを各種投与方法更にPの種類で分けてみると、結晶P、複合水性P、レオシリン筋注は総て5分以内に発症しているが、水性プロカインP及び油性Pの12%は11分以後である。内服では発症迄の時間の長いものが多く、56%が11分以後である。死亡例についてもほぼ同様である。ショック発症後の症状は何れの場合でも大同小異であるので、最も数の多い水性プロカインP筋注313名の症状を述べる。50%以上みられる症状は脈搏微弱、胸内絞扼、不安、呼吸困難等11種類であるが、その他多種の症状がある。これを臓器別症状群に分けると、循環器症状が最も多く、次が感覚器、全身的、呼吸器、腹部、神経、皮膚及び四肢の症状の順で、出血も2%みられている。テストでも可成りの数のショックがあつて、極く少量のP量でもおこつている。次にテスト死亡症例を挙げる。皮内テストで3名死亡している。25単位より1万単位迄で、何れも5分以内に発症し、夫々20分、40分及び15時間目に死亡している。又水性プロカインP 0.1cc3万単位をテストの目的で上腕に筋注し、5分で発症し、2時間目に死亡している。又皮内テストでも2名死亡している。更に本年は単刺で相次で2名死亡している。第1例は17才男子で、齶歯骨膜炎で30万/cc油性プロカインPで単刺を行い、2分後発症し、1時間20分目に死亡。他の1例は70才女子で、急性中耳炎で5,000/cc結晶P

で単刺を行い、3分後に発症し、25分目に死亡している。何れも昇圧剤、強心剤を始め、人工呼吸、輸液等出来得るかぎりの処置が講じてある。3名は剖検されているが、5名は剖検されていない。以上は再調査の経過を述べたのであるが、尚国立病院、療養所、厚生省への報告、雑誌等に発表されたPショック死は少くとも138名あつて、本年になつて2月に3名、3月に2名、4月に1名死亡している。

追加 人血清蛋白とPcとの結合に関する実験  
石山俊次 石山 功・武田盛雄  
(関東通信病院外科)

抗生物質と人血清蛋白との結合に関しては昨年(第4回東部地方会で報告したが、今回は結晶PcG-Naと人血清蛋白との結合に関して、24時間、摂氏4°で血清とpHの等しい磷酸緩衝液に対して透析実験を行つて、囊内外のPcの量を放射性Pcによる放射能測定法、及び重層法の2つの方法で測定した。

対照として囊内に血清の代りに血清と等しいpHの磷酸緩衝液を用いてこれにPc 5,000単位を加えて透析した。この場合には放射能測定法でも重層法でも24時間後に囊内に残留するPcはほぼ10%に過ぎないが、人血清にPcを加えた場合には重層法では24時間後にほぼ25%残留し、放射能測定法によると47%残留し、放射能測定法による測定値が明に大である。これは蛋白に結合したPcは抗菌力を示さない為に重層法により測定し得ないものと考えられる。

質問 荒谷春恵(広島大学薬理)

用いられた放射性Penicillinの同位元素の位置。

回答 武田盛雄(関東通信病院外科)

放射性同位元素はS<sup>35</sup>を用いたのでランダム環の中に入っているSの位置である。

追加 谷典喜平(信州大学皮膚科)

1) ペニシリン・ショックの抗体はReaginである場合があることを分離用離速遠心沈澱器、Zone electro paper chromatographyで確めた。

2) Pcの分解物による反応に就いては、皮膚反応、誘発反応はPc、Penicillinic acidにより最も強いことを知つた。且Penicillinic acidはPcより蛋白との結合が強いことを知つた。

追加 柳田知司(慈恵医大薬理)

所謂Pcショックをアナフィラキシーショックとする考えには種々の疑問があり、私共は以前より薬理学的見地からPcの毒性について調べて来たが、所謂Pcショックというあの急激な症状はPcの急性中毒症状であろうと考えている。(Pc類の毒性の概要については第15回日本薬理学会近畿部会にて発表済)。この毒性はアド

レナリン、ピタカンファー、ノルアドレナリン及びテラプチック等によつて著しく増強されバルビタール酸誘導体やクロールプロマジン及びベナドリール等によつて著明に減弱される。Pc の微量投与によつて重篤な症状を呈している場合は必ず上記交感神経ないし中枢神経興奮剤が大量に投与されている様子で Pc の毒性の増強並びにこれら治療薬による急性中毒の存在が疑われる。私共の考えの詳細については本月 22 日の日本薬理学会関東部会に於て発表予定であるが、所謂 Pc ショックの場合、少なくともその初期にはアドレナリン ピタカンファー ノルアドレナリン及びテラプチック等は絶対禁忌であると考えられる。

## (70) 内服 Penicillin に関する研究 (第 1 報)

角 本 永 彦  
国立舞鶴病院

Pc-Shock 発現以来注射に較べ安全である内服用 Pc が用いられる傾向が大となりつつあるが、Shock 発症は使用量とは余り関係なく、又発症までの時間的間隔も注射によるものと余り差位なくただ内服による場合のみ比較的発症が遅いとされ、又重篤な症状を呈することも甚少いとされている。その反面、血中有効濃度の持続時間、即ち投与方法並びに投与量が最も重要視されるに就き、2, 3 疾患に用いたのもそれと共に 2, 3 内分泌腺との関係に就き検索する。

Pc の定量は黄色ブドウ球菌 FDA 209 P 株を試験菌とし、鳥居 川上氏法による重層法で行なつた。

梅毒、肺壞疽、癌、気管支炎の患者に Pc-V、ピリミジン Pc、1 回 20 万~40 万単位を 4~6 時間毎に投与し血中濃度を測定したのに投与 1~2 時間後に最高血中濃度に達し、次第に減少する。投与を繰返すと血中濃度も前回と殆んど同じ高さまで上昇する。健康者にも同様な曲線を示し、その間に差異を認めない。気管支炎、癌等の疾患にては明かに臨床的效果を認め得たが梅毒には効果判定まで達することが未だ出来ていない。副作用としては時々悪心、下痢を見るものがあつた。

体重 2 kg 前後の家兎に Pc-V、ピリミジン Pc 20 万を投与し 6 時間に亘り血中濃度を検したが投与 1~2 時間後に最高を示す。ピリミジン Pc では寧ろ 1 時間位が大であつた。

Benecid を 30 分前に投与した場合は単独投与時にくらべ著しく血中濃度の上昇と持続時間の延長を認めた。

B. M. R. の著しく亢進せるパセドウ氏病並びに甲状腺機能亢進症に Pc を投与すると血中濃度の最高位に達

する時間は著しく遅延し (3~6 時間後)、持続時間も延長する。

甲状腺摘出家兎に Pc を投与し血中濃度を見るに正常家兎に比較し著しく低下する。又副腎摘出家兎に於ても低い値を示し、4 時間値が最高を示した。クロールプロマジンを投与すると血中濃度は更に低く投与 1 時間で正常家兎の血中濃度の約 10% に過ぎない。即ち、クロールプロマジンは Pc の吸収を非常に緩かにし最高血中濃度に到達する時間を延長させる作用を有するものと思われる。

正常白鼠に Pc-V 20 万単位投与し 2 時間後、血清並びに諸臓器における含有濃度を測定するに腎で最高値を示し、次は血清中に多量含まれ、肝、肺では少く脳には証明されない。

白鼠の副腎を偏側又は全摘し 5 日後に PcV を与え分布濃度を 30~60 分後に検し、腎に於て最も高く血清に次ぐことを知つたが正常白鼠にくらべ低い。

副腎摘出白鼠に cortisone 3 mg 宛連日 5 日間注射し Pc を投与しその影響を見るに、血液並びに腎、肝、肺臓中にも著しく増加した。又副腎摘出白鼠に ACTH 5 mg 宛連日 5 日間注射し Pc を与えその影響を検すると副腎摘出動物に比し、著しく増加して居るが、副腎を摘出し cortisone を投与した場合に比較すると著しく少い。即ち、Benecid は内服用 Pc の血中濃度を増強し持続時間を延長させる作用を持つて居るから更に効果を期待することが出来る。Cortisone、ACTH は Pc の血中濃度と甚だ密接な関連のあること、また甲状腺 hormone と興味ある知見を得たので更に追求したい。

## (71) ストレプトマイシンアレルギー に関する実験的研究

吉田 文香・甲斐 義宏  
埼玉県立小原療養所(所長 藤岡万雄)

昨年の本学会に於て、ストレプトマイシン(以下、SM と略)のアレルギー様反応と皮内反応との関係について報告したが、今回は両者の関係を実験的に観察したので報告する。

家兎は体重 2~3 kg の、生後半年以上~1 年のもので 6 群にわけて実験を行つた。

感作方法 第 1 群は筋肉内、第 2 群は皮内に SM を単独、又第 3 群は皮内、第 4 群、第 5 群は筋肉内に SM と等量の Freund adjuvant を加えて注射した。注射は全群共、ジヒドロストレプトマイシン(以下、DHSM と略)を 5 倍稀釈毎 kg 20 mg 使用、15 日間毎日連続投与した。その後 15 日間は実施せず観察し、他に無処置のも

のを対照とした。

次に注射開始 30 日後に、10 倍稀釈 0.1 cc の DHSM による皮内反応を実施した。又、注射開始及び注射開始 30 日後には、血算、且注射開始 30 日後には、血清蛋白分割を測定した。注射開始より実験終了までは、各家兎とも体重測定を行った。

実験成績 1) 体重は全群共に 0.1~0.4 kg の増加がみられた。2) 血算 血清蛋白分割でも全群とも特別の変つた所見はみられなかつた。3) SM の皮内反応では全群とも実験開始前、及び感作終了後に全く反応なかつた。

次に 0.5% 硫酸アトロピン 0.1 cc の筋肉内注射 1% 塩化ピロカルピン 0.05 cc の筋肉内注射を行つて SM 皮内反応を観察したが、なんらの変化も認めなかつた。

次に 1,000 倍塩化アドレナリンを 0.05 cc 筋肉内に注射した処、SM の皮内注射を行つた部に、発赤がみられた。即ち、第 2 群 60 分 3×3 mm, 第 4 群 60 分 4×4 mm で、他の群では変化は著明でなかつた。

次いで SM の 120 mg を筋肉内、又同時に 1,000 倍塩化アドレナリンの 0.1 cc を皮内に注射して、アドレナリンの皮内注射部位に発赤を認めた。第 1 群は 30 分 4×4 mm, 120 分では 6×6 mm の中心部に 2.5×2.5 mm にわたる蒼白部を、第 3 群は 60 分 3×3 mm, 120 分では 5×5 mm, 中心蒼白部 2×2 mm, 第 4 群は 60 分 6×6 mm, 120 分では 4.5×4.5 mm, 中心蒼白部 2.5×2.5 mm, 第 5 群は 30 分 3×3 mm, 120 分 5.5×5.5 mm, 中心蒼白部は 3×3 mm であつた。

さらに発赤部の組織学的検査を行い、次の如き所見が得られた。即ち、前処置を全く行わず、家兎の皮内にアドレナリンのみ注射を行つた場合、又は同時に SM を 120 mg 筋肉内に注射した場合、それぞれ 24 時間後、共にアドレナリン皮内注射部位の皮下に浮腫がみられるが、細胞滲潤は全くみられなかつた。

次に前処置を行つた家兎では、軽い充血、細胞滲潤等がみられ、特に adjuvant と SM との筋注を行つた家兎では皮下に円形細胞滲潤があり、一部には数は少いがプラスマ細胞もみられた。さらに adjuvant と SM の皮内注射を行つた第 3 群では、24 時間後に円形細胞滲潤、プラスマ細胞を見、更に肉芽様の組織がつくれ、且細かい繊維の増殖が少ないながら観察された。

結論：家兎に DHSM 単独、又は等量の Freund adjuvant を加え連続 15 日間皮内又は筋肉内に 20 mg/kg 注射し、その後 15 日を経て SM 皮内反応を実施した。その際同時に、アトロピン、ピロカルピンを筋注した場合に発赤がみられなかつたが、アドレナリンを筋注した場合には SM を皮内注射或は SM に adjuvant を

加えて筋注感作した家兎に発赤を認めた。又アドレナリン皮内注射と同時に SM を筋注した場合でもアドレナリン皮内注射部位に、全家兎とも著明な発赤を認め、組織学的検査でも対照との差異が認められた。

本実験はまだ予備的段階を出ていないが、以上の成績より SM アレルギーの発現にはアドレナリン、又はそれに関係ある物質が関与するのではないかと考えられる。

終りに、御指導を賜つた東大 北本教授、病理組織学的検査に御協力をいただいた東大伝研病理 青山先生に感謝する。

追 加 谷奥喜平(信州大学皮膚科)

SM 軟膏による経皮感作は軟膏基剤が関係するかどうかを動物実験、人体実験で検討し、ワゼリンの場合は感作の度が高く、ソルベースの場合は低いことを知つた。この実験は千大三輪内科との協力作業によつたものである。

## (72) Tetracycline 系製剤の生体に及ぼす影響

内村 良二・中 沢 進・小川 義市・

岩田 正昭・伊藤 啓二

昭和医科大学小児科教室

Chlortetracycline 並びに Tetracycline を単独並びに *Candida albicans* と同時にモルモット、盲腸部位に接種した場合、2~3 日目頃から斃死する動物が多くなり、この原因は単独接種時の場合は正常時の腸内に僅かに発見される *Klebsiella* 属、葡萄球菌類で多くは接種抗生剤耐性の菌株であり、*Candida albicans* と同時接種の場合には両者の敗血症によるものであり、其の後 Oxytetracycline, Oleandomycin, Phenoxymethyl penicillin (P. C. V.), Streptomycin, Leucomycin, Tetracycline phosphate complex (Tetrex) を使用しても類似の現象を認めることが出来た。モルモット腸内好気性常在菌の多くは Tetracycline 属、Streptomycin 等に対して感性であつた。以上の現象はモルモットに特殊なもののように思われるが、抗生剤による菌交代現象が腸内に発生した場合、抗生剤耐性菌の腸管からの体内侵入が可能である現象を示した点に於て興味ある事実かと思われる。次に以上の各種抗生剤の盲腸部接種後に於ける血中並びに諸臓器内移行状況に就いて検討してみたが、何れの抗生剤も盲腸部からよく吸収され同量の Tetracycline 塩酸塩と Tetrex 接種時の吸収を比較した場合、後者の諸臓器への移行状況が可成り高度であることを認める事が出来た。

又比較的大量 (1 日 20 mg) の Tetracycline, Oxy-

tetracycline, Chlortetracycline の連続投与(10~30日) 経口投与を行なった場合、純系マウスの発育は雑系マウスに比較して阻止程度が低く且つ肝、腎の病理組織学的変化を比較した場合、肝細胞の変化は純系マウス群に高度で間質の変化は両者ほぼ同様であり、腎に於ては Tetracycline→Oxytetracycline→Chlortetracycline の順に糸球体、細尿管等に於ける諸変化が高等となり此等の変化は純系、雑系間に差を見出す事が出来なかつた。

又、以上の3種抗生剤1日20mgまで30日間連続投与を行なった純系親マウスの交配によつて出産した仔マウスの発育は無処置対照仔マウスに比較して軽度で低下した傾向が窺われ、且出産後21日目の仔マウスの肝、腎には軽度の薬物によると思われる病理組織学的に障害所見を認める事が出来た。

### (73) テトラサイクリンの試験管内抗菌作用

加納 寛一・日向野見一・岩瀬 恭子  
養育会病院内科

我々は先にペニシラーゼを用い、ペニシリンの試験管内抗菌作用を研究し、之を日本伝染病学会に報告したが、今回テトラサイクリン(以下、Tc と略記)の抗菌力阻止剤として、二価の重金属化合物  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  (以下 Mg と略記)を用い、Tc の試験管内抗菌作用を研究したので、茲に報告する。

実験材料は、試験菌として *Escherichia coli* O-11 を、抗生物質として標準テトラサイクリン塩酸塩をそれぞれ使用した。先ず、本実験に先立ち、最近各種の重金属イオンが Tc 系統薬剤の抗菌力阻止作用があると WEINBERG 等に指摘されているので、我々も数種の金属イオンに就て予備実験を行なった。即ち、Tc 倍数稀釈系列に、重金属ブイオン液を加え、対照系列には普通ブイオン液を加え、10 倍稀釈菌液を1滴づつ接種後、24 時間及び 48 時間に、その最小阻止濃度を調べた。 $MgSO_4$ 、 $MgCl_2$  は共に対照例に較べ著明に阻止作用を示すことが分つたので、以下の実験には  $MgSO_4$  を使用した。次に Mg に就て 0.001 モルから 2 モルに至る各濃度で液体培地に於ける抗菌力阻止作用を調べると、0.01 モル以上は明らかに阻止作用を認めるが、0.5 モル以上は、その濃度を増大しても阻止作用は差を認めず、又、Tc 312 mcg 以上の高濃度にはその作用が及ばない。次に Mg の抗菌力阻止作用に対するヘキサメタリン酸ソーダの

影響を見ると、両者を同時に作用させると、Mg の抗菌力阻止作用は完全に抑制され Tc は再びその抗菌作用を示す事が判つた。以上の実験成績から、Mg の抗菌阻止作用が確定したので、この性質を利用して Tc の試験管内抗菌作用に関する実験を次の如く行なつた。即ち、2 cc の Tc 倍数稀釈系列に  $10^4$  稀釈菌液 2 滴づつを接種した後に、接種直後より時間を追つて Tc の各濃度に就てそれぞれその 1 cc 宛を Heart-infusion 培地に混積培養し、その培地に 0.1 モルになるように Mg を加えて Tc の抗菌力を阻止し、その生菌数を計算すると共に、残りの液体培地には同濃度に Mg を加えて菌発育の有無を調べた。これに依ると 156 mcg 以上では 2 時間目から菌集落数は 0 となり、液体培地の結果と一致しているが、元来 156 mcg 以上では、0.1 モルの Mg では液体培地内でも抗菌力阻止作用が認められないので、これによつて直ちに生菌の有無を判定する事は出来ない。

そこで、次に高濃度まで充分生菌の賦活を図る目的で予め接種菌量を前回の 100 倍、即ち  $10^8$  稀釈菌液 2 滴とし、固形培地に混積培養をする前に、之を 100 倍に稀釈し、之に Mg を加え前回同様の実験を行なつた結果、高濃度まで、固形培地との結果が全く一致し、十分、生菌の賦活を示した。この成績から考えると、Tc は 24 時間後の最小阻止濃度では菌の増殖を阻止できず、その 2 倍附近ではほぼ静菌的に働き、それより高濃度になると時間の経過と共に生菌の減少を見、その減少の速度及び程度は濃度と共に増大する事が分つた。又、此の実験と併行して、ピロニン、メチルグリーン重染色に依り核酸染色を行ない、増殖期の菌体が赤紫色に濃染し、静止期の菌体が淡赤色に淡染する性質を利用し、前述の実験に於ける菌の消長と菌の発育期との関連を追及した。又、氷室内、長時間 Tc 作用の下に於ても菌の減少は高濃度まで余り著明でなく、又、一定濃度以上の Tc 作用下の菌の減少は、ほぼ菌の増殖期と共に著明となる傾向は認められるが、我々が前回、ペニシリン(以下、Pc と略記)に於て行なつた成績のように殺菌作用と増殖期との関係を明確にする事は出来なかつた。

以上の成績から、我々が日常投与して得られる血中濃度を、生体内に於ける治療効果の基準と考えるならば、Pc が通常の投与濃度で既に大量投与にほぼ劣らない有効な治療濃度に達するのに反して、Tc の場合は、ほぼ静菌の効果に止る点が異なる。従つて、それ以上殺菌の効果期待するならば、投与量のみならず、投与方法にも工夫及び改善の余地が残されていると考える。

(74) マウスの実験的恙虫病に於ける  
アクロマイシン及びアクロマイ  
シンVの投与成績比較について

葛西喜寿雄

新潟大学医学部桂内科

(指導 桂重鴻教授)

私共は従来恙虫病治療に種々の工夫をこらし、抗生物質の少量長期投与の合理的であることを論じて来たが、その一環として AcM 及び AcM-V の投与成績を比較した。AcM-V はその有効血中濃度を高める目的で AcM にメタ燐酸塩を添加したものであり、これによつて生体内の Mg, Fe, Al 等による AcM の不活性化が防止され、或は金属イオンと不溶性結合物をつくる事が防止されて、同一投与量に於いて AcM に比し血中高濃度を維持しうることは諸報告に見られる如くである。従つて私共は従来 AcM 投与量に比し更に少量の AcM-V の投与量をもつて恙虫病を治癒せしめ得るか否かを、マウスの実験的恙虫病に於いて試み、若干の知見を得たので報告する。

実験方法： リケッチア株は昭和 32 年 9 月教室で分離した植木株（以下 R）を用いた。R は従来報告したのと同様に、感染マウスの肝脾を摘出してこれを磨碎、生理的食塩水を加えて所要濃度の滅菌 R 乳剤をつくり、マウス腹腔内に 0.5 cc 宛注入した。抗生物質投与も従来と同様、蒸溜水で所要濃度に稀釈し、先端を鈍磨せる注射針を付したツ反応の注射器で食道内に注入した。

実験成績 50 倍稀釈 R 乳剤をマウス腹腔内に 0.5 cc 注入し、1 群を 5 匹として AcM 及び AcM-V をそれぞれ 0.1 mg 宛 10 日、0.1 mg 宛 5 日、0.5 mg 宛 4 日、0.5 mg 宛 2 日、接種後 96 時間より 1 日 1 回経口投与し、他の 1 群を対照として生存日数を観察した。成績は 0.1 mg 10 日投与群に於いて AcM 投与群も、AcM-V 投与群も接種第 30 日に於ける生存マウスは 3 匹で、それぞれの平均生存日数は 23.0 及び 24.8 となつた。同様に 0.1 mg 5 日 AcM 投与群では生存マウス 0、AcM-V 投与群に於いても 0 で、平均生存日数はそれぞれ 14.2、13.6 であつた。0.5 mg 4 日 AcM 投与群では生存マウスは 3 匹、平均生存日数は 25.6 となり、AcM-V 投与群では 4 匹生存、28.2 の平均生存日数が得られた。又 0.5 mg 2 日 AcM 投与群では生存マウスは 2 匹、平均生存日数は 22.2 となり、AcM-V 投与群では 3 匹生存、23.4 の平均生存日数が得られた。これらの対照群では 5 匹が接種第 13 日までに全部死亡し、平均生存日数は 12.4 であつた。即ち、この実験にみら

れた範囲では AcM 及び AcM-V の各投与量に於いて、抗 R 力の差を見出すことが出来なかつた。

次に R 乳剤を 10 倍宛稀釈して  $10^{-1}$ ~ $10^{-8}$  倍 R 乳剤をつくり、その 0.5 cc 宛を 1 群 5 匹のマウス腹腔内に接種して各 3 群をつくり、接種後 96 時間より 1 日 1 回 AcM 又は AcM-V 0.5 mg を 2 日間投与し、他の 1 群は投与せず対照として、50% 生存を示す R の Titer を計算した。

即ち、AcM, AcM-V 各投与群及び対照非投与群に於いてマウスは R 接種第 10 日より死亡し始め、漸次低濃度 R 接種群も死亡して、第 18~19 日には一定した生存指数を示す。これを  $LD_{50}$  を以て示すと、接種第 10 日に於ける  $LD_{50}$  はそれぞれ  $10^{-1.0}$ ,  $10^{-1.2}$ ,  $10^{-1.8}$  であつて、第 19 日以後に於いてはそれぞれ  $10^{-5.2}$ ,  $10^{-5.3}$ ,  $10^{-6.5}$  となり、計算された毎日の  $LD_{50}$  の推移も AcM 及び AcM-V 投与群に於いてほぼ同様であり、この結果からしても、同一量の AcM 及び AcM-V 投与群に於いては抗 R 力の差異を見出すことができなかつた。

考按並びに結論 同量の AcM, AcM-V をマウスに投与した際にも、組織濃度は AcM-V 投与群に比較的高く認められる事実にも拘らず、上に得られた成績からは抗 R 力の差異としては示されなかつた。即ち、私共が恙虫病治療に際し AcM-V を用いて更に少量にする理由は治療成績の上からは見出すことが出来なかつた。AcM-V は 2 価の金属 Cation による抗菌力阻害を防止され、且つ蛋白結合度も 15% 前後で EM に次いで少い等、従来の抗生物質使用の意味からして有利な性質を有すると考えられるが、以上の成績、或は私共の前に得た AM 及び AcM の投与比較に於いて、抗生物質の抗菌力自体にとつて不利であると考えられている蛋白結合度が、AM に於いてより高度であるにも拘らず、投与成績に於いては若干なりとも AM の方が AcM に勝る事実は、尚本剤の作用機序の本態について解明されねばならない多くの点を暗示し、組織濃度がより高くなるに比しては治療成績は必ずしも良くなるものではなく、今日私共が臨床的に用いている少量長期投与法のより合理的であることを裏書きするものであり、必ずしも抗生物質の大量を要しないことを示唆するものと思われる。

(75) メタ燐酸ソーダ加テトラサイクリンの血中濃度と臨床効果

谷本晋一・加藤康道・芝木秀俊・河島孝  
北大二内(主任教授 鳥居敏雄)

テトラサイクリンの腸管からの吸収をよくするためにメタ燐酸ソーダを加えたアクロマイシンVに関して、血

中濃度及び尿中排泄量を測定し、又主として細菌性赤痢の患者に使用していささかの知見を得たので報告する。

### 1) 血中濃度

溶連菌を試験菌とする重層法に測定した結果は、アクロマイシン V 1 回 250 mg 経口投与の場合、血中への出現は 1~2 時間目、ピークは 2~3 時間に達して 2.1~2.6 mcg/cc の値をとつた。8 時間後もなお血中に証明された。対照としてのアクロマイシン 250 mg 投与ではピークは 2~4 時間目に出現して 1.5~2.1 mcg/cc であつた。

又、アクロマイシン V 500 mg 1 回投与では、ピークは 3~4 時間目に現れて、2.6~3.6 mcg/cc であつた。アクロマイシン 500 mg 投与では 1.5~3.2 mcg/cc のピークが 3~4 時間目に現われ、何れも 8 時間後も血中に証明されている。

### 2) 尿中排泄量

アクロマイシン V 250 mg 1 回投与では 8 時間迄に約 60 mg、即ち投与量の約 23.5% が尿中に排泄されている。アクロマイシン 250 mg では 8 時間迄に約 40 mg で尿中回収率は 16% である。

又、アクロマイシン V 500 mg 投与では、約 130 mg、即ち 26% が 8 時間迄に尿中に出現している。アクロマイシン 500 mg では、8 時間迄の尿中出現量は 56 mg で、回収率は 11% であつた。

又、各時間毎では、2~6 時間目に排泄量が最大となつている。

### 3) 臨床例 (一般)

急性胆嚢炎、腎盂膀胱炎、腸チフス等の 6 例の内科的疾患に使用したが、テトラサイクリン適応症と思われる急性感染症 4 例に著効を認めた。此の 4 例には併用薬剤はなく、投与量は何れも 1 日 1 g 宛を 4 回分服とし、総量は平均 9 g で認めうべき副作用はみられなかつた。

### 4) 細菌性赤痢例

21 例はアクロマイシン V、11 例にアクロマイシンを投与する 2 群に分けて観察した。投与方法は何れも原則として 1 回 250 mg を 6 時間おきに内服させた。

#### a) アクロマイシン V 投与群 (21 例)

解熱迄に要した日数は 1~2 日で平均 1.33 日、便性状回復までに要した日数は大むね 1~3 日で、4 日以上要したものは 16 例中 1 例のみ、平均は 2.37 日である。又、菌の消失迄に要した日数は、殆んどが 1~3 日で、4 日以上のは 21 例中 4 例にすぎず、平均は 2.62 日であつた。しかし、入院後の検便は大抵 1~2 日おきに行つたため、菌消失に要した日数は、実際よりも長くなつていよう想像される。

#### b) アクロマイシン投与群 (11 例)

解熱迄に要した日数は平均 1.25 日、便性回復迄に要する時間は 2.78 日、菌消失迄は 2.63 日に、何れもアクロマイシン V 投与群との間に殆んど差は認められなかつた。

投与総量は両群とも 3~7 g で平均 4.6~5.1 g、認めうべき副作用は両群とも全くなかつた。

又、両群とも菌陰性化してから更に 7~10 日間経過観察したが、両排菌例は 1 例もなかつた。

### 5) むすび

テトラサイクリン V は、テトラサイクリン適応の諸疾患に充分使用しうると考えられるが、臨床効果の点に関しては、私達の経験の範囲内でアクロマイシンそのものとの間に大差は認められなかつた。しかしメタ燐酸ソーダの添加によつて腸管からの吸収及び、尿中への排泄がアクロマイシンより或る程度勝つており、血中濃度に於いては、時間的遷延はないが、ピークが約 1.5 倍以上高くなつている事実から、アクロマイシン V は臨床的にも、より確実に使用出来ると考えられる。

## (76) テトラサイクリンメタ燐酸塩 (Tetrex) 投与後の血中濃度とその臨床成績

中川 圭一・藤田 進  
東大医学部附属分院内科

敗血症 3 例、亜急性心内膜炎 2 例、腺窩性アンギーナ 3 例、細菌性赤痢 2 例、気管支肺炎 4 例、急性気管支炎 3 例、鬱血性気管支炎、慢性気管支炎、大葉性肺炎各々 1 例、計 20 例に Tetrex 250~500 mg 毎 8 時間づつ経口投与を行い、亜急性細菌性心内膜炎を除き全例に臨床的著効を認めた。

この点につき Tetrex の血中濃度に些か検討を加えた。先に第 4 回東支部総会でブリスア-P の血中濃度及び十二指腸直接注入時の血中濃度の態度につき報告したとおり、Tetrex の血中濃度は 4 例の Cross over study で 250 mg 単独投与後では 2 時間に Peak を認め、平均最高 2.12 mcg/cc を認め 6 時間後も尚 1.6 mcg/cc とその効果持続は長く、Tetrex の蓄積作用の点はブリスア-P 同様認むべき蓄積を明らかにし、午前 7 時、午後 3 時、午後 11 時の 8 時間毎 250 mg 投与で、24 時間後から最高 4.4 mcg/cc、最低 2.92 mcg/cc の高濃度を持続した事からも毎 6 時間づつ 250 mg 1 日 1 g 投与でなく 250 mg 毎 8 時間づつ投与で充分その臨床的効果を期待し得る事を明かにした。従つて臨床的効果が本投与方法で充分である点を裏付けした。その他の点については前回報告したブリスア-P 同様の結果であつた。