近畿支部第6回総会講演要旨

昭和 33 年 11 月 15·16 日 京都府立医科大学記念講堂に於いて

第1日

(1) Antihistamin-penicillin 剤の臨 床的評価

青河 宽 次•野 間 政 敏 京都府立医大産婦人科

近来"hypoallergic penicillin"の1つとして Antihistamin Penicillin (APC) が考えられ、その意義が種 種追求されつつある。即ち、APCは、(1) Procaine (Pr) は抗原となりうるから Pc 製剤の成分より除去さるべき こと, (2) Procaine の如き Depot factor に代るものが, 単に其れ自体 Allergy を起さないのみでなく、Pc によ る Allergy 反応を少くとも一部は抑制する様に Antihistamine 作用をも有すること, (3) 斯くしてつくられた 新しい Pc 製剤は、 筋注後生体に於て Procaine-Pc に 匹敵する血中濃度及び遷延性を有することを目的とした ものである。そこで吾々は、APC が果してこの意図に 叶うものかどうかを、Pc-allergy が比較的多い 業態婦 人を対象として、主に Pc-allergy の見地から、その臨 床的価値を以下の如く究明した。尚お、これら対象とし た業態婦人 1,127 例中 4.35% が発疹, 局所発赤, 瘙痒 等何らかの Pc-allergy 既往歴を有していた。

I. 皮膚反応検索成績

- (A) Pc-allergy 既往歴の有無にかかわらず検した皮膚反応成績
 - a) Pr (+) が 2.88% あつた。
- b) Pc (+) APC (-) 2.5% で Pc (-) APC (+) が 0.7% であり、両皮膚反応間に著差はなかつた。
- c) Pr(+) APC(-) 23.5% で Pr(-) APC(+) が 20.9% である。
 - (B) Pc-allergy 既往歴を有するものの皮膚反応成績:
- a) Pr 反応陽性率が前者に比し著明に上昇しているから、いわゆる"Pc-allergy"中に Pr の占める位置は、吾が国一般で従来言われている程低いものでない様に思われる。
- b) 然し、皮膚反応を指標とすると、PC、APC 両反 応内に陽性率の差が無いから、APC による Pc-allergy 阻止効果があると考え難い。

(C) 各皮膚反応間の相関性:

- a) Pc (+) の 120 例中に Pr (+) が 4 例存し, Pc (-) の 452 例中 13 例なし, 結局全体として Procaineallergy が 2% あつたから, いわゆる "Pc-allergy" 中にこれら症例が含まれ易いと推定される。
- b) Pc (+) の 220 例中 APC (-) が 3 例 (2.5%), Pc (-) 452 例中 APC (+) が 3 例 (0.66%) 存したから、強いて言えば APC 過敏性が Pc よりもやや低いという程度である。
- c) Pr (+) 17 例中 APC (-) が 4 例, Pr (-) 555 例中 APC (+) 116 例であり、皮膚反応上両者の差を認めないから、Procaine-allergy 者に対する APC 投与がこれによる Allergy 発生を招く危俱をも生じうるわけである。

II. Procaine-Pc 及び Neopenyl 投与時の Allergy 発生状況

Pc-allergyの頻度が比較的高いこれら業態婦人に対し, 両 Pc 剤を筋注した際の Allergy 発生状況を観察した。その結果、油性 Procaine-Pc 投与の 10.5%, Neopenyl 投与の 11.4% に何等かの Allergy 症状を呈したから, 両剤間に誘発による発症率には殆ど差を認めないことがわかった。ただ, 皮膚反応及び既往歴を共に有する群では, Procaine-Pc よりも Neopenyl 投与群がやや良好であつた。

III. 血中濃度並びに治療成績

Neopenyl を人体に投与すると、Procaine-Pc に略々等しい血中濃度の Peak level 及び遷延性を示すことが、 crossover test で明かとなつた。そこで、これを産婦人 科領域感染症 19 例に用いたところ、その 15 例に有効であり、副作用は何等認めなかつた。

IV. む す び

これを要するに、Antihistamin-penicillin 剤は、血中 濃度並びに治療効果は徒来の Procaine-Pc に略々等し く、又、Procaine 過敏症にはそれに代り用いうるけれど も、一方、Penicillin-allergy の見地からすれば、"hypoallergic Pc"として果して価値を有するかどうか、皮 膚反応及び誘発試験からみて、これは甚だ疑わしいと考 えられる。

(2) 内服ペニシリンに関する研究(第2報)

角 本 永 彦 国 立 舞 鶴 病 院

嚢に本学会総会に於て経口 Pc 単独投与時並にベネシッド併用時における血中濃度更にこれと 2,3 内分泌腺の関係を報告したが、今回は更に実験動物に内分泌腺機能失調を惹起せしめホルモンの Pc-V 血中濃度並に臓器内濃度に及ぼす影響に就いて検討を加えたのでここに報告する。

実験方法並びに実験動物は凡て前回報告の如くである。 さきに甲状腺摘出家兎に Pc を投与し血中濃度を見ると正常家兎比にし著しく低いことを知つたが、白鼠に甲状腺末 0.02g7 日間投与し Pc-V 20 万単位を経口投与し1,2 時間後の血中濃度並に大脳、肺、心、肝、腎臓並びに睾丸に於ける分布濃度を見ると投与1時間,2 時間後の何れに於ても血中濃度が最も大であるが2時間後に於て既に半減しておる。臓器分布濃度を見ると投与1時間後既に肺、肝、心、腎何れの臓器に於ても正常動物に比し増加し、2時間後になるとこれが又何れも減少しておる。即ち甲状腺機能亢進時には Pc-V の吸収が著しく増大することを示すものである。

白鼠の下垂体を摘出し、4 日、8 日、10 日目に Pc-V 20 万単位を投与し 1 時間後の分布濃度を見るに摘出 4 日目では血液並に諸臓器内分布濃度は著しく減少し、8 日目ではその減少も稍々回復し更に 10 日目になると一層著明に回復することを知つた。

下垂体摘出動物に ACTH 5 単位 5 日間負荷し、Pc-VP 20 万単位を投与すると血中濃度並に心、肝に於ける濃度は増加しておる。これは下垂体摘出動物では、Pc 吸収能は著しく低下するが ACTH を投与することにより吸収機能も正常にかえるが未だ吸収機転の遅れておることを示すものと考えられる。しかるに正常動物にACTH 3 単位 5 日間投与するに正常に比し寧ろ低い値を得た。

下垂体及び副腎摘出動物に及ぼす影響を見るにこの場合は正常動物における血中濃度と殆んど変りないことを 知つた。副腎摘出家兎血中濃度の低いことは既に報告した。

副腎皮質ホルモンの影響を見るに白鼠の下垂体を摘出 し、4 日目からプレドニン 5 mg 6 日間投与すると体重 著しく減少し睾丸著明に萎縮した。この場合の Pc-V 濃 度は血液並に心臓組織に於て著しく増大することを知ったが、又興味あることは、この場合肝臓に於けるビタミン B_2 量の著明に増加することを見たことである。しかるに正常白鼠に プレドニン $3 \, \mathrm{mg} \, 5$ 日間投与し Pc-V の濃度を見るに何れの場合に於ても対照に比し明かな減少を見た。

正常動物に性ホルモンを投与し Pc-V の血中並に諸 臓器における分布濃度を見るに余り顕著な変化を認めな いが心臓に於て増加を見た。下垂体及び睾丸摘出動物に 於ては正常に比し血中濃度の増加することを知った。

睾丸摘出動物に於ては Pc-V の血液並に臟器内濃度は 正常白鼠に比し減少する事実を知つた。

以上の成績並に前回の報告より Pc-V の吸収は、胃液、 腎機能と深く関連する外、クロールプロマジンにて影響 することを既に報告したが、 Pc-V の小腸上部よりの吸 収に当つては胃液、腎機能、製剤などとは無関係に自律 神経機能も深く関連することを知つた。又内分泌腺機能 異常の存在する時には Pc 吸収能に著しい影響を与える 事実を知り得た。ことに甲状腺機能亢進時には吸収能の 増大を招来し、機能低下は吸収能の減弱を見、脳下垂体 機能低下時には吸収能の著明な低下を来すことを知つ た。

下垂体に病変が存し ACTH 分泌の低下する場合には 続発性に副腎皮質機能不全が起るが ACTH を投与する とこれを防ぎ下垂体摘出時に見た Pc 吸収能の著明な低 下も漸次正常にかえる興味ある事実を知り得た。

しかるに正常動物にホルモンを過剰に投与するときは 却つて Pc の吸収能の低下することを知つた。

要するに,経口ペニシリン投与後の血中濃度並に臓器 分布濃度は動物個体の複雑な生理条件,胃液酸度,摂食 と投与時の時間的関係,腸管の吸収能と深き関連を有す ることを確め得た。

(3) Tetracycline 系製剤の脳脊髄液 内移行について

江左晧一·吉田良行·浜垣 仁 京都大学医学部外科第2講座(青柳安誠教授 指導)

従来のアクロマイシンにくらべて、テトラサイクリンの新誘導体であるアクロマイシン V, ブリサイ-TX の各種体液中移行(血液、尿、乳汁、創液、髄液など)は良好で、とくに髄液中移行がよいことを当外科に入院中の症例で髄液腔内に病変のみとめられないものを選んで確めた。

(4) 各種投与径路による実験的肝転 移の予防に関する研究(第1報)

鳥 居 好 美 大阪市立大学医学部白羽外科

1950年、モーガンらが、消化管癌の手術操作中に起る癌転移の危険性を警告して注目を浴びた。

1955 年、フィッシャーらが、結腸並に直腸癌患者 25 例について、術後組織学的に検索を行ない、8 例に腸間膜静脈から癌細胞を発見したと報告している。消化管癌に於ては、腸間膜静脈に流れ込んだ癌細胞は門脈を通つて肝臓に達し、屢々肝転移を起す。このような腫瘍栓子に、術後有効なる怪路と時期に制癌剤を投与すれば肝転移を防ぎ得るのではなかろうかと考えられる。

腹水肝癌 AH 7974 (251 代)を用い、200gの雌性 Wister 系 Rat を被験動物とし、10、2000 廻転で 3.5% の癌細胞を含む腹水 0.1 cc を基準として、これを Vena mesenterica より注射した。 Vena mesenterica に癌細胞注射後、1 分間、1 時間、24 時間目に夫々 Vena mesenterica、腹腔内、Vena Femoralis、Arteria Coeliacaにナイトロミンを 5 mg/kg 注射して肝転移の抑制効果の比較検討を試みた。

制癌剤の腹腔動脈内投与方法は、外径 0.61 mm, 内径 0.28 mm のポリエチレンチューブを股動脈より逆行性 に挿入して腹腔動脈開口部に至らしめ、チューブを通して投与した。

癌細胞注射1分後にナイトロミンを投与した場合は, 経門脈路が一番有効であつた。癌細胞注射1時間後に投 与した場合は,経門脈路,径腹腔動脈路が有効でよく似 た成績を示した。

癌細胞注射 24 時間後に投与した場合は, 径腹腔動脈路が最も有効で, 経門脈路は, 手術侵襲過大のためデーターを出すことが出来なかつた。

癌細胞注射後、早期に制癌剤を投与したほどよい成績を示し1分後、経門脈路が卓効を示した。これは腫瘍栓子に対する化学療法であるが、肝転移を起し時日の経過した肝癌に対しては、肝癌内に流入する血管が殆んど動脈のため肝癌には動脈内挿管投与法が最もよい方法である。

(5) 抗生剤経口投与時の腸管内分布

新 家 満 京都大学小児科

自鼠に経口的に Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CP), 及び Tetracycline (TC) を, 200 mg/kg 投与し,投与後 1, 2, 4, 8, 及び 24 時間後に失血死させ,胃,小腸,及び大腸壁及び夫々の内容,肝,腎,及び全血について濃度を測定し比較した。測定は,枯草菌PCI 219 株を試験菌とする帯培養法によった。

血中濃度は、CP, TC, SM の順に高く、その比は大体 $15\sim300:10:1$ であつた。FF, 腎に於ても同様の傾向を示し、夫々約 10>:5:1, $250\sim500:6\sim50:1$ であった。即ち、血中への移行は CP が最大で SM は吸収されにくい。

又,腸管壁の腸管内容に対する比率も血中濃度と同様の傾向をみた。即ち SM は $1/12\sim300$, TC は $1/8\sim18$, CP は $1/0.6\sim12$ であつた。然し腸管内容の濃度は SM が大体において高く,その為,壁の濃度は,胃では CP >TC \Rightarrow SM であつたが,小腸では投与後 $1\sim2$ 時間では SM >CP > TC, それ以後は CP \geq TC \geq SM であった。又,大腸では,SM \geq TC \geq CP であつた。

以上3者は腸管内にて異つた態度をとり興味深く,以 後の検索にまちたい。

(6) 嫌気性腸内細菌叢に及ぼす抗生 物質の影響に関する実験的研究

白井卯三郎 国立大阪病院研究検査科

ラツテにストレプトマイシン及びペニシリンVを経口 投与し、その糞便内の嫌気性細菌嚢に及ぼす影響(菌数 の消長、菌種の変動,耐性獲得)について実験を試みた。

SM 投与例では総生菌数は減少し、投与終了後には反動的菌数増加がみられた。菌種の変動としては、通性嫌気菌の大腸菌属の減少或は消失、並びに 偏性嫌気菌の Lactobacillus 属の減少が認められた。

PCV 投与例では総生菌数の消長は顕著でなかつた。 菌種の変動としては、ブドウ 球菌及 び 偏性嫌気菌 の Lactobacillus 属は抑圧され、又或る個体では 大腸菌属 の一部のも抑制され、軽度のプロテウス菌交代現象を思 わしめるものがあつた。

分離菌株の抗生物質耐性獲得については, in vivo の 実験であるため、その成績は明確を欠くが、SM 投与例 では通性嫌気菌、偏性嫌気菌共に容易に耐性を獲得する もののようである。又、PCV 投与例ではプドウ球菌に 耐性上昇がみられるが、その他の通性嫌気菌及び偏性嫌 気菌では耐性獲得はないようである。

(原著は関西医学第 12 号掲載)

(7) シスチン誘導体の抗結核菌作用

内田 **營**•奥田良雄·三木勝治 国立療養所刀根山病院

榊 原 栄 一 大阪学芸大学 谷山兵三·三好文彦 大阪大学薬学部

化学療法剤の生命はその抗菌力の強さにある。しかし、その物質が同時に生体の治癒能を高める作用を兼ねそなえているならば更に理想的であろう。こうした見地から、我々は、免疫学的にも薬理学的にも、生体の治癒機転に好影響が期待されるシスチンに着目し、その誘導体を対象として抗結核菌剤の探索を試み、2、3の注目すべき物質を得たので報告する。

実 験 方 法

種々のシスチン誘導体を合成し、一般細菌に対する抗菌力はブイヨン 48 時間培養により測定し、抗結核菌力に関しては HarRv 株等の人型結核菌を用い、試験管内抗菌力は合成培地表面培養法により最小発育阻止濃度 (MIC) で判定し、生体内抗菌力はマウスの臓器内菌定量培養法によつた。

成 績

(1) 試験管内抗結核菌力について

シスチンの anilide, p-alkylanilide, p-alkyloxyanilide, phenylhydrazide, benzoylhydrazide, isonicotinylhydrazidd 等の中で、最後の物質の抗菌力 が最も強力で (MIC 0.1~0.2 mcg/cc) INAH と大差がない。シスチンの p-alkyloxyanilide 類も強い抗菌力を示し、その alkyl の炭素の数が 6 個までは炭素の数が増す程抗菌力が強く、p-hexyloxyanilide 化合物の抗菌力が最も強い (MIC 1 mcg/cc)。システインからシスチンの酸ヒドラジド又は酸アニリドを合成する 中間体である。2-dimethyl-3-formylthiazolidine-4-carbon 酸の誘導体中、酸ヒドラジドの場合は isonicotine 酸が強いが、INAHのモル比に比し抗菌力は著しく減弱するが、p-alkyloxyanilide の場合は p-hexyloxyanilide はチスチン誘導体同様 MIC 1 mcg/cc で強い。

(2) シスチン・INAH 縮合体について

この物質の感性菌の MIC は $0.1\sim0.2\,\mathrm{mcg/cc}$ であるが, INAH 耐性菌では $100\,\mathrm{mcg/cc}$ で, 明かに INAH との間に耐性の交叉が認められる。

生体内抗結核菌力は、感染翌日より薬剤を投与する方 法と、感染後2週以上放置し結核症が一定度進展してか ら薬剤を与える方法 (Delayed test) とで INAH 及び INHG と比較実験したが、両者に勝るとも劣らぬ成績を 示した。又、毒性は INAH と INHG との中間にあり、INAH は健康動物に比して結核動物に対して 著しく 毒性が強いが、この物質では両者の間に差が なく、INHG に似ている。

この物質は一般細菌に対しては抗菌力が弱いが、枯草菌、マウス肝臓ホモジネイト及び BCG 菌の Succinoxydation に及ぼす影響を検した処、BCG 菌に対してのみ終末濃度 M/4,000 に於ても有効阻害が認められ,他のTCA-cycle 系物質に対しても略同様の態度を示した。

結 論

シスチン誘導体の中には強い抗結核菌力を示す物質があり、就中、INAH との縮合体は in vitro 及び in vivo に於て、少くともその分子中に含まれる INAH 量に当る抗結核菌力を示し、毒性も少い。

INAH はその体内変化,毒性殊に有効血中濃度の持続の点等からして適当な誘導体にして与える方が一層効果的であると認められる今日,シスチンと INAH との縮合体は、シスチンの生体作用を考慮する時、甚だ有望な結核治療剤と考えられる。

(8) 3 位に置換基を有するローダニン誘導体の抗結核菌作用

谷山兵三·安井凡平 大阪大学薬学部

内 田 誉•奥田良雄国立療養所刀根山病院

4-チアゾリドン誘導体の抗結核菌作用と化学構造との 関係を明らかにする手がかりの1つとして,先ず基本骨 骼の4種の化合物, 2-imino-4-thiazolidone (I), 2-oxo-4-thiazolidone (II), 2-thio-4-thiazolidone (rhodanine) (III) 及び 2-hydrazono-4-thiazolidone (IV) のin vitro での抗菌試験の結果、(IV) が最も抗菌作用が強いこと を知り得た。 そこでヒドラゾノ基 (>C=N·N=HC-) を 有する 4-チアゾリドン化合物を約 60 種合成し、そのう ちで 2-Salicylidenehydrazono-4-thia zolidone (V) が 顕著な抗菌力をもつ化合物であることが判明した。次い でこの関連化合物で5位のメチル, フエニル及びナフチ ル置換体を合成したが、(V)と同様に強い作用を有する が,5位のメチレン基とケトン或いはアルデヒド類との アルキリデン又はペンチリデン縮合体では作用が弱くな つた。又3位のアルキル及びアリル置換体も同様に抗菌 性が弱くなる傾向がある。次に 2 位の salicylidenehy-

ルキル基で置換したとき, 及び 2-salicyloylhydrazono 基 / C=N·NHOC-/ のように -CH=N·N= 基を

欠くと作用が弱まる事実から、ペンゼン核の OH 基に対し、-CH=N- 及び -N=C と共軛二重結合で 4-チアゾリドン核の 2 位のところで結合する型のものが抗菌性作用基で、その上に 3 位の >NH の水素が遊離で存在することが必須条件であると、一応の結論が得られた。他に 3 位の置換基の有無の影響を知ることの必要から、次の実験を行なつた。それはチアゾリドン核の炭素のヒドラゾノ基では反応上、支障を来たすので、これに次ぐ抗菌性のある 2-thio-4-thiazolidone(rhodanine)誘導体で、5 位のアルキリデン又はペンチリデン置換体を便宜上使用した。これらの間には著しい違いは認められなかった。

今回も同じ意図のもとに、3位の置換基の有無、及びそれぞれの置換基による影響を知るため、約16種の一連の3位置換体を合成し、抗菌試験に供したが、3位の置換基の有無及び置換基の相互間では余り相違が認められなかつた。しかしp-メトキシフエニル及びイソニコチニル基のように、これまでに作用基として認められているものが存在すれば、当然かなりの抗菌作用が表れるようである。尚p-メトキシフエニル基の結果から考えて炭素数 $3\sim$ 5個のp-アルキルオキシフエニル基にすれば、かなり期待のもてるものが出現し得ることの示唆を得た。これら抗菌試験の方法は前演者内田が発表した合成培地表面培養法で行つた。

合成はA法としてはアルキルアミン又はアニリン類に CS₂ と NH₃ でアルキル又はフエニルジチオカルバミン酸アンモニウムを作り、これにモノクロル酢酸ナトリウムを加え、更に塩酸を滴加すると、結晶が析出し、これをアルコール類から再結晶する。B法は KSH, CS₂ 及び KOH からトリチオ炭酸カリウムを作り、モノクロル酢酸ナトリウムを作用して得られるジカルボキシメチルトリチオ炭酸にアミン又はアニリン類を水の溶媒で縮合し、前と同様にアルコール類から再結晶する。後者の方法は従来法に比して収率もよく、3位の置換基をもつローダニン類の合成には便利である。

(9) Tetracycline phosphate complex の臨床試用とその検討

小 林 祥 男 京都大学小児科

主として小児の赤痢及び赤痢菌保菌者を対象とし、 Tetracycline phosphate complex (Tetrex)を投与して、その臨床効果、治療時の吸収につき検討した。

使用対象は小児科入院患児及び京都市内某養護施設の 収容児, 職員であり,疾病の内訳は,細菌性赤痢10,疑 似赤痢3,赤痢菌保菌者53,計66名であつた。年令的 内訳は,1第1カ月より4才9カ月までの小児53,成 人13であつた。治療に用いた投与量は1日量として約 20~40mgで,毎6~8時間に分服せしめ,投与期間は 3~6日に亘つた。

45 名の患者について年令的に 5 群に分けて吸収を観察したが、この内 11 例が急性症状を有し、その他は所謂健康保菌者であつた。

血中濃度の peak をみると、2名は1時間後、2名は6時間後に peak を有したが、その他は全て $2\sim3$ 時間後であつた。また、小児の薬剤吸収は成人に較べ稍々劣つた。成人における250 mg 投与と500 mg 投与を較べると、血中濃度としては約1 mcg/cc 程度の差を認めた。小児5 例について、 $100\sim250$ mg $(6.9\sim11.3$ mg/kg)を1 回投与量とし、6 時間毎に投与し、初回と、3 回目、4 回目、8 回目に夫々投与後1, 2, 3, 6 時間の血中濃度を測定したが、急性症状を有する赤痢初期においても尚蓄積が認められた。

治療時の血清内濃度は、初回投与後の最高血中濃度として、1~10 mcg/cc を示した。急性症状の消失については全例に著効を示した。保菌者 54 例について、原則として3日間治療し、約2カ月に亘り治療後の排菌につき観察したが、1回の治療により菌消失し、以後排菌をみなかつたものは43例(79.6%)、再排菌者に更に同様の投与を行なつた場合は1例の無効例を除き、全例に有効であつた。保菌者の赤痢菌は全部B群2aであつた。分離赤痢菌のTCに対する感受性は、平板稀釈法により25 mcg/cc 以下の最高発育濃度を示し、3.2 mcg/cc のものが最も多かつた。

ここに取扱つた菌の感受性を示し、1~10mcg/cc の最高血中濃度を示す範囲では、菌消失は必ずしも吸収の良否とは平行せず、投与期間の影響が大であり、少くも 3日以上の投与が必要と考えられる。

全例を通じ,副作用として明確なものは認めなかつた。

(10)(11) 新抗生物質 Taitomycin に 関する研究(第3報,第4報)

小松信彥•中沢昭三•浜田 雅 佐分利保雄•吉田孝人 東京大学伝染病研究所

霜 三雄•友杉 喬 台糖研究所

タイトマイシンは放線菌の新菌種 Streptomyces afghaniensis の菌体から抽出される新抗生物質であつて, グラム陰性桿菌, 抗酸性菌, カビ, 酵母, 原虫, 小型ウ イルス, 癌細胞にたいしては無効であるが, 一般のグラ ム陽性菌、病原嫌気性菌、グラム陰性球菌、レプトスピ ラにたいして強力な抗菌作用 (0.01~0.1 mcg/cc) を発 揮し、しかも毒性が極めて少ない。ペニシリン、ストレ プトマイシン, エリスロマイシン, オレアンドマイシン 耐性菌にたいして原株と同程度に有効である。石炭酸係 数は約 11 万でペニシリンの 100 倍, テトラサイクリ ンの8,500倍強力であり、ブドウ球菌の発育曲線に殺菌 型の影響をおよぼす。動物実験においてトキソプラスマ には無効であつたが、肺炎菌、溶連菌感染(マウス)、リ ケッチア ムーゼリ(卵)、リケッチア・オリエンタリス (マウス), オウム病ウイルス(卵およびマウス)にたい して著効を発揮した。

(12) Triacetyloleandomycin の臨床 経験

塩田憲三・松本要三・大岡安太郎・山田耕司 大阪市立大学山田内科教室

I. 正常人及び肝硬変患者の血中濃度に就いて

血中濃度の測定には B. cereus を用い Oleandomycin (以下, OM と略す)を Standard として重層法で測定した。先ず正常人 3名をえらび 2 名に Triacetyl Oleandomycin (以下, TOM と略す)500 mg 1 回投与し血中濃度を比較し他の1名には TOM 500 mg 単独投与しその血中濃度を観察した。TOM は 3時間後に最高血中濃度を示し、OM は 2時間後に最高血中濃度を示した。TOM は最高血中濃度に達する時間がやや遅れる様であつたが OM より遙かに高い血中濃度を示した。 次に肝硬変患者3名に就いて TOM 及び OM の血中濃度を正常人と同様の方法で比較したが3例中2例には殆ど差を見る事が出来なかつた。1 例には TOM が遙かに高い血中濃度を示した。

II. 臨床成績

吾々は入院患者6名に1日1g TOM を与えてその効果を観察したが、急性腎盂腎炎には6日間投与に依り尿の細菌学的検査の陰性化、白血球数は6,800より4,800になり体温は平熱になる等著効を呈した。更に膿性気管支炎兼気管支喘息に neophyllin と併用し8日間投与を試みたが喘息発作の軽減、喀痰量の減少が認められた。又化膿性気管支炎兼気管支拡張症に19日間投与の結果微熱の消褪、喀痰量の著明な減少、食慾亢進等、自他覚症状の改善をみた。猶3名の胆のう症に夫々4日間、5日間及び7日間投与を試みたが何れも無効であつた。又副作用は何れにも特記すべきものを認めなかつた。

(13) Triacetyloleandomycin, Tetracycline glucosamine並びに 2,3 の新しい Sulfa 剤に関する臨床的研究

青河寬次·青木 康·近藤四郎右衛門 高 基三·今村久郎·野間政敏 京都府立医大産婦人科

化学療法剤の新しい1つの傾向として、体内吸収面で若干の特徴を示すものが近来見られつつある。従前よりの抗生物質たる Oleandomycin (OM), Tetracycline (TC) を改善して、血中濃度の Peàk level が高いという Triacetyloleandomycin (TAOM), Tetracycline glucosamine (TC-gluc.) 並びに Long acting sulfa 剤としての MS-53, Sulfamethoxypyridazine, Sustained release liquid of sulfaethylthiadiazole (Sul-spansion) はこのような薬剤と思われるので、その臨床価値を以下の如く追求した。

I. TAOM, TC-gluco. の体内移行及び臨床成績

OM, TAOM を 1 回 250, 500 mg 宛経口投与時の血中濃度を crossover test でみると, TAOM がいずれも同量の OM よりも著しく高く, TAOM 250 mg 投与は OM 500 mg 投与に大体相当しその Peak level は 2 時間である。尿中へは 6 時間で 23.6 mg, 乳汁中へは 12.7 mg 排泄された。一方, 性器及び胎児との付属物への分布は, 4 時間迄に大体血中の $1/3\sim1/5$ の濃度を示す。

TC-HCl, TC-gluc., TC-sod. metaphosphate 3 者の血中濃度を比較してみると、TC 単独よりも glucosamine 添加により上昇をみるが、その peak level は、TC-sod. metaphosphate に等しく、強いていえば、本剤が 3 時間値最高なるに反し TC-sod. metaphosphate は 2 時間値たる差を示すに過ぎなかつた。

TC-gluc. の尿中排泄は 6 時間迄に 12.5 mg, 12 時間迄に 42 mg, 24 時間迄に 84 mg である。又,性器、

胎児等への移行は、5時間迄に血中の 1/2~1/5 である。 そこで、このように OM 及び TC に較べ高い血中濃 度を示す両剤の治療成績をみた。 即ち、TAOM を産褪 性乳腺炎、尿路感染症等、産科領域炎性疾患 16 例に 1 回 250mg 宛1日4回用いたところ、その12 例に有効だ つた。又、TC-gluc. を子宮癌広汎手術後感染症、妊婦 梅毒等を含む17 例に1回 250 mg 宛用いるとその中12 例に有効であつた。それゆえ、このように高血中濃度が 必要でない比較的軽症の場合には、1 回投与量の減少し うる可能性が考えられる。

MS-53 の血中濃度を cross-over test で Sulfisoxazole と比較すると、西村氏らの成績に略々一致した傾向であ る。又, Sulfamethoxypyridazine 1g, Sul-spansion 4

II. Long-acting sulfa 剤の体内移行及び臨床成績

る。又, Sulfamethoxypyridazine 1 g, Sul-spansion 4 g を cross-over test で観察すると, 前者は MS-53 よ りもかなり高く, 後者はやや低いが略々同様な結果である。

MS-53 を産婦人科領域感染症に投与してみると、41 例中 23 例に有効で、大体 $1 \odot 2 \sim 4 g$ 投与でよいが、単純な尿路感染では 1 g ですら有効な症例もあつた。一方、Sulfamethoxypyridazine を $1 \odot 0.5 \sim 1.0 g$ 使用した 39 例中 22 例に有効であつた。それゆえ、この両Sulfa 剤は、臨床上 $50 \sim 60\%$ に有効で、毎 12 時間間隔で十分使用に堪えることが明かとなつたが、治療成績上から血中濃度の差を発見できなかつた。

然らば,臨床投与上問題となるのは副作用であるが,MS を 1 回 $2\sim4$ g,Kynex を 1 回 $0.5\sim1.0$ g 毎 12 時間投与の範囲では,他の Sulfa 剤に較べ特に著しい投与時随伴現象を認めなかつたけれども,これについては尚お今後の慎重な追求が必要である。

(14) 実験的クリプトコツカス症に関する研究 第3報

黒田 稔·螺良英郎·高橋久雄 大阪大学堂野前内科

実験的クリプトコッカス症に於いてマウス臓器内の主な病理組織変化は嚢腫形成並びに肉芽腫であるがマウス臓器内での菌数の消長は日時の経過と共に脳及び肺で旺盛な増殖を示し肝では菌数の変化が少くこの際皮下免疫群に於いて明らかに肺での菌の増殖は阻止され脳では大差のない結果を得た。又、肺組織内で見られる大型のは脳では少くカプセルの崩壊像もあまり見られない。次にマウス皮下膿瘍中の菌の形態の変化では時期により概ね8つの型に分けることが出来、カプセル菌体と共に一時増大し次第に不均一となつて最後には小型の且つカプ

セルの薄い菌のみとなると考られる。又、この小型の菌はマウスに対する毒力が著しく低下して居り動物通過によりこの毒力は再び上昇する事を認めた。菌の形態と薬剤の影響については菌が増殖の過程にある比較的早期には影響が見られ、Amphotericin B は Trichomycin より影響が大であると思われる。

(15) 敗血症 20 例の治療経験

楠井賢造・矢高 勲・木上良彦・楽得永男 玉井宏昭・愛川一与・土山治男・上出正信 和歌山医大第2内科

さきに教室で観察した敗血症 32 例の化学療法の経験については既に報告した。今回は昭和 31 年 10 月以降昭和 33 年 5 月まで当教室で観察した敗血症 20 例の化、学療法の経験について報告する。

年令別,性別にみると男子 8 例,女子 12 例で,年令は 20 才以下 5 例,20 才台 3 例,30 才台 7 例,40 才台 4 例,50 才台 1 例である。職業では特別なものはない。自覚症状に気付いてから入院するまでの期間は短いもので10 日,長いもので半年以上,多くは1~2 カ月以内である。

入院時の主訴は発熱が 13 例で最も多く,その他全身 (他念、頭痛等である。女子で早死産後或は搔爬術後発病 したと考えられる例はない。理学的所見は顔面蒼白が認 められるもの7例、心雑音の聴取されるもの 10 例、う ち心尖部に収縮期雑音の聴取されるもの4例、肺動脈弁 口に収縮期雑音1例、心尖部及び肺動脈弁口に収縮期雑 音1例、各弁口に収縮期雑音4例となつている。肝臓を 1~3 横指径半触知するもの9例で、脾腫も6例に証明 し1~2 横指径である。

尿所見では蛋白陽性 4 例,ウロビリノーゲン反応陽性 2 例である。血液培養の結果,菌陰性のもの 12 例で,他の 8 例では次のような細菌の発育を認めた。即ち,白色ブドウ球菌 2 例,白色ブドウ球菌及びγ型連球菌 1 例,α型連球菌 1 例,α型連球菌 3 例,Neisseria catarrhalis 1 例である。赤血球沈降速度は 1 時間値 94~133 mg 5 例,18~58 mg 5 例,2~16 mg 10 例であって中等度~高度に促進するものが約半数例である。

血液形態学的所見は入院時の赤血球数 407~430 万 8 例, 305~394 万 10 例, 230~261 万 2 例である。血色素量は 92~98% 2 例, 70~80% 7 例, 60~68% 7 例, 32~50% 4 例である。白血球数は 3 例に 10,300~12,500,5 例に 7,500~9,700,5 例に 5,100~6,300,7 例に 3,900~4,900 である。好中球百分率は 70~87% 7 例,50~69% 11 例, 32~47% 2 例である。