

白色ブドウ球菌、大腸菌の4種を用いた。

1) 健常羊水の各菌種に対する殺菌力は、24時間後に発生した集落数は、溶血性連鎖球菌では、平均10個で、これの対照は15個であり、黄色ブドウ球菌では平均4.7個で対照は9.4個であつた。また、白色ブドウ球菌では平均7.3個で対照が13.5個であり、大腸菌では平均5.8個で対照は10.7個であつた。

2) 羊水の殺菌力が採取後、時間の経過によつてどのように変化するものであるかを知るために、黄色ブドウ球菌を使用して、検した。結果は、採取後6時間以内では、対照との間に比較的顕著な差異が認められたが、6時間以上経過すると次第に減弱し、更に、24時間経過したものでは、多少の例外はあるにしても羊水と対照との間に明らかな差異は認められなかつた。

3) 次に、羊水の殺菌作用を同人血液及び血清と比較した結果は、羊水と血液は、溶血性連鎖球菌を用いた場合、これらの平均集落数は、夫々10.8個、及び1個であつた。羊水と血清は、黄色ブドウ球菌を用いて検したところ、これの平均集落数は、夫々5.4個、及び16.8個であつた。

4) 次に、抗生物質を使用した場合の羊水の殺菌力については次の如くである。即ち、

i) Penicillin 5万単位、Chloramphenicol 25mg等の抗生物質膾坐薬を分娩前に投与した場合の大腸菌に対する殺菌力は、Penicillin 膾坐薬の場合は、羊水では6.8個で、対照では11.6個であり、Chloramphenicol 膾坐薬では4.2個で、対照では9.3個であつた。これは、基礎的実験の結果に現われたものと略々同様の傾向を示すものであり、坐薬の効果は認められなかつた。

ii) 次に Oxytetracycline 100 mg、及び Chloramphenicol 500 mg を各1回、羊水採取に先立つて、夫々30分~2時間、及び1~7時間に投与した場合の羊水の殺菌力をみた。即ち、Oxytetracycline を投与したものでは、3菌種を供試したが、この中、溶血性連鎖球菌では、羊水中の平均集落数は2.6個で、対照では12個であつた。また、黄色ブドウ球菌では4個で、対照では11.8個であつた。また、Chloramphenicol を投与した場合の大腸菌に対する羊水の殺菌力は、顕著で、羊水中では2.3個であるのに、対照では12.3個であつた。

5) Penicillin 60万単位を羊水採取前30分~90分に投与し、これの羊水中への移行を検した結果は、0.62 u/ml~0.02 u/mlの濃度に検出された。

結 語

1) 羊水は4種の供試菌に対して軽度乍ら殺菌力を有するものであり、これは、採取後の時間の経過に伴つて減弱するものである。この羊水の殺菌力は、血液殺菌力

の如く、強力ではないが、血清よりは強いものである。

2) 羊水の殺菌力は、抗生物質膾坐薬を局所的に使用したのみでは増強されないが、全身的に投与した場合に明らかに殺菌力の上昇が認められた。

(32) 各種テトラサイクリン塩の吸収並に排泄に関する研究

芝木秀俊・加藤康道

島崎日出基・買手哲美

北海道大学医学部第2内科

(主任 島居敏雄教授)

Tetracycline を経口投与した場合、消化管中の種々なる2価の金属イオンと結合し、不溶性の化合物を作り、このため腸管からの吸収が妨げられ、従つて血中濃度の低下を来す欠点があると言われて居る。

この欠点を補い、より高い血中濃度を得る目的で最近 Tetracycline に、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸ソーダ或はグルコサミンを添加したり、又は Tetracycline のメタリン酸複合塩等が作られて来た。

私たちは、この度これら種々の Tetracycline 製剤相互を、血中濃度および回収率の点で比較するため、次の如き実験を行なつた。

即ち、1カプセル中250mgの力価をもつ、Tetracycline の塩酸塩(TC)、Tetracycline とメタリン酸ソーダの混合物(TV)、Tetracycline のメタリン酸複合塩(TX)、Tetracycline とグルコサミンの混合物(TCG)、及び Tetracycline とクエン酸ソーダの混合物(TCC)の5種類の製剤を、健康男子成人5人に Cross over し、1カプセル単独投与後の血中濃度及び尿中排泄量を8時間間測定した。尚定量法は重層法を用いた。

先ず血漿中の濃度を各時間毎の平均値によりみると、TCは他の4剤に較べ最も低く、TXが一番高い値を示した。そこでこの血漿濃度曲線から、最高血漿濃度、最高血漿濃度出現時間、血漿濃度面積等を推計学的に検討を加えてみると、最高血漿濃度では、平均値はTX 1.89, TCC 1.76, TV 1.64, TCG 1.39, TC 1.2の順であるが、推計学的にはTXとTCの間のみ有意の差がみられ、その比率は約1.5倍となり、これはWELCHなどの成績と一致して居る。

血漿濃度曲線の平均値でみると、TCにくらべて添加剤群、特にTCCの吸収が早いようであるが、個々の場合では、最高血漿濃度は、夫々3.4時間目に現われて居り、これを検定してみると、各薬剤間には有意の差はみられなかつた。

又血中濃度と時間の両因子を同時に表現する1つの方

法として、血漿濃度面積を計算したが、平均値としては TX>TV>TCG>TCC>TC の順になり、有意の差のみられたのは TX と TC との間であった。

最後に尿中排泄果積量を比較してみると、TX が特に他より大きく、最低の TC との間に 2 倍程の差が出て居た。

8 時間迄の尿中回収率については、相互間を比較してみたが、個人差が非常に大であり、推計学的に有意な薬剤差を見出し得なかつた。

以上結果を総括してみると、平均値においては Tetracycline 塩酸塩よりも、添加剤又は複合塩の方が吸収能率がよく、血中濃度も高く出て居るが、個人差が甚だ大きいために、有意な差を示したのは TX のみであった。

TX 以外の各添加剤の優劣については、この実験では明らかにすることが出来なかつたが、更に例数を増せば差は出るかもしれないと思われる。

(33) プラスチックの板を用いた抗生剤の血中濃度測定と細菌感性検査について

徐慶一郎

関東通信病院臨床検査科

我々は先に試験管の代りに、洗滌その他の点で有利なプラスチック板を微量補体結合反応や抗ストレプトリジン-O 試験等の血清学的検査に応用して良結果を得ているが、今回これを抗生剤血中濃度測定及び細菌感性検査に試みた。

1. 検査器具：欧米各国で主としてウイルス血球凝集反応等に用いられている 80 穴付プラスチック板と特製滴下用ピペット（筒，針，ゴムキャップ附 1 滴量 0.02 ml）を用いた。プラスチック板は使用前紫外線照射による滅菌（30 cm の距離で 30 分）を行ない、使用後 0.2% 塩酸により消毒した。プレート板上での操作は凡て紫外線殺菌灯附無菌箱内で行なつた。培地は感性検査用とし感度の良い Trypticase Soy Broth (B. B. L.) を使用した。

2. 細菌感性検査の術式：試験管法に準じ、抗生剤の稀釈列に一定量の菌液を加え、37°C に培養結果を判定した。抗生剤稀釈列の作製は多数の菌につき検査する場合には先ずメスピペットで試験管に常法通り稀釈したものを指定ピペットで各穴に 4 滴 (0.08 ml) 宛分注し、これに被検菌液 (10^{-2}) 1 滴 (0.02 ml) を加え、計 0.1 ml として培養した。

3. 抗生剤の血中濃度測定：試験管法に準じ、先ず血清の原液からの倍数稀釈列 (0.08 ml) と抗生剤標準液の

倍数稀釈列を作製し、これに同抗生剤に最感受性の菌液 (10^{-2}) 0.02 ml を加え、37°C, 16 時間培養結果を判定し、両者の最小発育阻止濃度の比から血清中の抗生剤濃度を算定した。

その際血清及び標準液の菌発育阻止に必要な最大稀釈倍数を、それぞれ m , n , 標準液の原液濃度を A とすれば、血清中の抗生剤濃度は ($\frac{1}{5} A \times 2^{m-n}$) で求められる。

なおこの際血清や抗生剤の倍数稀釈列を指定ピペットにより作製する方法を考案実施した。

4. 菌の発育度の判定：a. ブドウ球菌，大腸菌等は穴底の沈澱の大きさ（径），b. 枯草菌等では菌膜形成度（面積），により菌の発育度を判定し，0（陰性），1+（25% 阻止），2+（50% 阻止），3+（75% 阻止），4+（対照と同じ）とした。

5. 実施成績：

a. エリスロマイシン投与後の血中濃度をブドウ球菌を用い本法で測定，枯草菌を用いた重層法と比較した。略平行する成績が得られたが，感度はプラスチック板法が稍優れ，結果の判定はより明瞭容易であつた。

b. 本院産科で流行した新生児の膿痂疹症及び同科職員より分離したブドウ球菌 18 株に対する，スルファイソミヂン，PE, SM, CM, TC, EM, OM, KM の各種薬剤に対する感性検査を現行のディスク法と平行して行ない，従来の試験管法に較べて実施が容易であり，ディスク法と異り，最小阻止濃度を測定出来，その成績も充分信頼出来るものであることが認められた。今後抗生剤使用中の患者血清の分離菌に対する効果判定や 2 種以上薬剤の併用効果判定また真菌や結核菌に対する感性検査等にも役立つことが期待される。

(34) Triacetyl-oleandomycin の吸収排泄と臨床効果について

島崎日出基・加藤康道

買手哲美・芝木秀俊

北大鳥居内科（主任 鳥居敏雄教授）

Triacetyl-Oleandomycin（以下，TAO と略記）は Pfizer の CELMER らが Oleandomycin（以下，OM）の 3 つの Hydroxy-group を Acetyl 化して得た結晶であり経口投与により非常に高い血中濃度が得られるとされている。私達は 5 人の健康成人に Cross over して TAO 及び OM の夫々 250 mg 入 1 カプセルを 1 回単独投与して血中濃度及び尿中排泄量を測定した。

OM では最初の 1 時間で血中に出現したものは 5 例中 3 例で平均 0.36 mcg/ml，その最高濃度は，主として 1~2 時間に現れ平均 0.63 mcg/ml である。しかし 6 時

間後には、全例血中より消失している。TAO では2時間迄に血中に出現したのは1例で前者に比して吸収は遅いように思われる。しかしその最高濃度は平均 1.29 mcg/ml であり、主として3~4 時間出現し、8時間後も尚5例中4例に相当高い濃度を保っている。

尿中排泄量については、8時間迄に、OM は投与量の1~6.5% 平均3%、TAO は3.5~15% 平均10% が排泄され、TAO の吸収の良さを示して居り、殊に8時間目にはOM では全例が尿中に活性のOM を認めなかつたのに対し、TAO は5例中3例にかなりの量の排泄を見ている。之はSHUBIN らによるOM とTAO との排泄量の比率と良く一致している。

以上の事から、TAO はOM に比して、遅れて吸収されるが、吸収率は優れていると言ひ得る。

次にTAO を6人の急性肺炎患者に使用して優れた成績を得た。

症例1. 1週間続いた38°C の発熱と右胸痛、咳嗽、喀痰を訴えた患者で、入院時の胸部写真では、右肺下葉に瀰漫性陰影があり喀痰中に肺炎球菌を証明した。TAO 1日1g 4回分服とし総量10g を使用した。SM の併用は、右葉間膜肥厚があり、一応結核性疾患の合併を疑って用いたものである。

症例2. 約40°C の発熱と重病感を訴え来院した例、左下肺野に瀰漫性陰影あり、白血球増多があつた。TAO 16g 使用して治癒。

症例3. 37.5°C の発熱及び咳嗽、喀痰あり、胸部写真では左気管支肺炎を思わせる例で同様方法で13g を使用して治癒。

症例4. 右上葉大葉性肺炎であり、PC を併用した。薬剤使用翌日解熱し、約2週間後には陰影は殆ど消失した。総使用量は8g。これは喀痰中、肺炎球菌の感受性試験でPC にも感受性を示しPC を併用した為、TAO 単独の効果とは考えられないが一応有効と判定される。

症例5. 右下葉大葉性肺炎であるが、TAO 1日1g 4回分服の2日目に悪心、嘔吐があり中止した例である。

副作用に関しては、全6例中、この胃症状を呈した1例のみであつた。

〔追加〕 徳田 安章(信州大学皮泌科)

私のデータでは、Triacetyl Oleandomycin (T.OM) とOM の血中濃度のピークは2時間にあり、T.OM は4mcg にまで達している。一方、93株の黄色ブ菌(コアグラゼ陽性)のOM 感受性では耐性株は1% にすぎなかつた。従がつて現状では、こういう高濃度は必要としないわけである。T.OM を1日750mg (成人)を深在性膿皮症に用いて1.0g 投与時とはほぼ同様の臨床効

果を得た。そこで、T.OM は1日750mg の経口投与で充分と考える。

(誌上発表)

(35) 各種テトラサイクリン製剤投与後の血中濃度

岡嶋 透・米満敬一・田中脩示
熊本大学河盛内科

内服用テトラサイクリン(TC)として、メタ磷酸ソーダ添加(TC-M)、枸橼酸ソーダ添加(TC-C)及びグルコサミン添加(TC-G)の3者、及び静脈注射用のピロリデイノメチル・テトラサイクリン(ReV)の計4製剤を投与し、血中濃度の推移を比較した。

1) 内服用TC 250mg 投与後の10例に於ける平均値は、TC-M は3時間0.55mcg/ml (1.5~0.16mcg/ml 以下)、9時間0.48mcg/ml (0.72~0.16mcg/ml 以下)、TC-C 3時間0.53mcg/ml (1.2~0.16mcg/ml 以下)、9時間0.40mcg/ml (0.93~0.20mcg/ml)、TC-G は3時間1.0mcg/ml (2.5~0.22mcg/ml)、9時間0.83mcg/ml (1.8~0.16mcg/ml 以下)であり、TC-G は3時間で6例、9時間では7例が最高値を示し比較的高濃度を長時間維持し得た。之等は食後投与後の値である。

2) TC-G 250mg を空腹時及び食後に投与して血中濃度を比較してみると、11例の平均値は空腹時投与3時間2.9mcg/ml、9時間1.9mcg/ml、食後投与3時間1.6mcg/ml、9時間0.86mcg/ml を示し、食後投与に高値を示したのは2例に過ぎず、而もその差は僅かであつた。

3) ReV 250mg 投与後の血中濃度は15例平均値1時間2.4mcg/ml (3.8~1.5mcg/ml)、4時間1.4mcg/ml (2.4~0.90mcg/ml)、8時間0.94mcg/ml (2.1~0.45mcg/ml)、12時間0.60mcg/ml (1.5~0.30mcg/ml)、24時間0.19mcg/ml (0.33~0.08mcg/ml) を示し、内服用製剤に個人差が少なく、又食事とは無関係に比較的高い濃度を維持し、12時間後にも尚十分有効濃度を保つ事を認めた。尚ReV 静注時殆んど全例に於いて口内の異和感、シビレ感、苦味感等の訴えがあつた。

(36) 抗生物質の内服と消化管細菌叢の変化

隅田正一・福地吉雄・工藤三郎
関東通信病院外科

開腹手術に際し、胃腸管内容を直接穿刺培養した実験成績については、われわれは既に報告したが、今回はテトラサイクリン、クロラムフェニコール、フラジオマイ

シン及びプレドニンを術前に経口投与した胃癌、胃、十二指腸潰瘍、胃炎、その他、58例について調査したのでわれわれが既に報告したものと比較しつつその成績について報告する。

まず既に報告した成績について概括すると、カンジダは鼻腔 24%、咽頭 16.9%、胃 38%、十二指腸 23.8%、空腸上部 16.3%、盲腸 20%、横行結腸 28.6%、その他であつた。

薬剤服用後のカンジダの検出率は例えばクロラムフェニコールでは胃で 46.2%、テトラサイクリンでは胃で 56.3%、プレドニンでは胃で 46.1% でクロラムフェニコール、テトラサイクリン、及びプレドニン経口投与の3群ではいずれの部位においても対照に比しカンジダの検出は高率であつた。これに反しフラジオマイシン投与群では以上の3群に比し低率であつた。なお既に報告した抗真菌剤であるナイスタチン投与群についてつけ加えるといずれの部位においてもカンジダは著明な減少がみられた。

今回検出したカンジダ 60 株についての同定の結果では *Candida albicans* は 71.6% であつた。グラム陰性桿菌についてみると、フラジオマイシン投与群ではいずれの部位においても著明な菌減少が見られ既に報告したエンテロバイオチックにおいても同様に著明な減少がみられる。クロラムフェニコール、テトラサイクリンでは著しい検出率の減少はみられなかつた。しかし、これを菌数の面からみると対照では菌数の基だ多いものが約90%をしめるのに反しクロラムフェニコール、テトラサイクリンでは菌数基だ多いものは 20~30% であつた。又グラム陰性桿菌のうち大腸菌群はいずれの薬剤の投与によつても対照に比し減少がみられた。グラム陰性球菌はいずれの薬剤の投与によつても減少がみられた。

グラム陽性桿菌ではいずれの薬剤によつても減少を認めたが、特にクロラムフェニコール、フラジオマイシンではその減少が著明であつた。

グラム陽性球菌についてみると、フラジオマイシン、エンテロバイオチック投与で著明な減少がみられ、クロラムフェニコール、テトラサイクリンではやや減少を示しプレドニンではやや横行結腸を除くいずれの部位とも対照とほぼ同じであつた。

胃腸管から分離したブドウ球菌の耐性分布をディスク法で調べてみると、耐性株はペニシリン 60%、ストレプトマイシン 33.3%、クロラムフェニコール 25%、テトラサイクリン 30%、サルファ剤 100%、カナマイシン 20% で、これを鼻腔、咽頭、皮膚病巣等から分離したブドウ球菌のそれと比較すると、クロラムフェニコール耐性株が やや多くその他カナマイシン耐性株もみられ

ペニシリン耐性株は病巣の 77.4% につく耐性分布を示した。

以上を総括すると、

(1) テトラサイクリン、クロラムフェニコール及びプレドニン経口投与によりカンジダの著明な増加が認められたがフラジオマイシンではその傾向がみられなかつた。

(2) その他の好気性菌に対しクロラムフェニコール、テトラサイクリン投与群では各菌群とも検出率及び菌数の減少がみられカンジダは増加し交代現象がみられた。

(3) フラジオマイシン投与群では著明な菌滅数効果がみられたがカンジダの増加は著しくなかつた。

(4) プレドニン投与群ではカンジダは増加した。この点は下垂体副腎皮質系ホルモン投与によつて起る他の Side effect とともに本剤使用に当つて充分考慮を払う必要があると考える。

(5) 耐性分布は鼻腔、咽頭、皮膚、病巣、とほぼ同様であるが、クロラムフェニコール及びカナマイシン耐性株がやや高率であつた。

(37) 経口投与抗生剤の腸管吸収機能に関する研究 (第4報)

柴田清人・由良二郎・石崎峯子・田中幸男

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

(主任 柴田教授)

我々は既に病的腸管の吸収機能を抗生物質を指標として検討し、更に消化管各部からの吸収状態について報告して来た。今回は Glucosamin を配合した Tetracycline (TC) 及び静注用の Pyrrolidinomethyl-TC (Reverin) について、消化管からの吸収及び肝組織からの排泄並びに吸着、不活性化等の問題を明かにする為、2,3の実験を試みたので、臨床使用成績を合せて簡単に報告する。

(1) 投与量と血中濃度との関係

早朝空腹時の家兎に TC を夫々 5, 10, 25, 50mg/kg を同量の Glucosamin と共にゾンデを用い胃内に注入した。10 mg/kg が最も高い血中濃度が得られ、50 mg ではかえつて低下し、10時間目以後に於て上昇する傾向がある。TC 単独の場合は血中濃度が全体に低い、やはり前者と同様の傾向が見られる。TC 50 mg/kg の大量を投与すると家兎は著しく衰弱し、血中濃度も上昇しない。10 mg/kg 投与時の曲線では、Glucosamin を配合すると Peak が少々遅れる事を見る。Reverin を静注する場合には投与量が多い程血中濃度は高く且長時間血中に持長する事が認められる。Reverin は1回の静脈内投与のみで 24 時間に於ても 1 mcg/cc 前後の高い値を維

持している。

(2) 消化管各部位からの吸収状態

犬について TC 250 mg を内服せしめ、ラボナル麻酔下に開腹し、胃、小腸、肝静脈血、門脈血、胆嚢胆汁を採集した。TC と同時に Glucosamin を投与していても、その呼吸部位、吸収量には認むべき差異がない。唯、特異なる点は Glucosamin 配合例は胆汁中濃度が著しく低く、末梢血中濃度と殆んど同一の値を示す事である。

(3) 門脈内注射時血中濃度

之等薬剤の肝に於ける態度を明かにする為、家兎の腸間膜静脈より TC 10 mg/kg を注射し末梢血中濃度を測定した。Glucosamin を前もって投与しておく、門脈内注射時と耳静脈内注射時とは全く同一の曲線を示すが、TC のみを門脈内に注射した場合は対照の耳静脈内注射時に比し、末梢血中移行が著しく低下し、家兎は衰弱が著明である。Reverin でも同様門脈内注射を行なうと末梢血中移行が阻害される。

即ち TC 製剤は肝を通過する事により、末梢血中移行が著しく阻害されるが、Glucosamin を併用すると肝臓に於て処理される事が少い事を物語るもので、Glucosamin が肝臓に於ける抗生物質のアセチル化を抑制する事に起因するものと考えらる。

(4) 胆汁中排泄量

TC 10 mg/kg を胃内に投与し総胆管にビニール管を挿入して胆汁を採取し、3時間の胆汁中総排泄量を測定した。Glucosamin を併用した場合の総排泄量は 45 mcg (0.2%) で、対照の TC 単独の場合には 118mcg (0.6%) で著しい差が認められる。Reverin を門脈内に注射した場合にも同様な傾向が見られるが、TC 内服の場合程著明ではない。

(5) 肝機能に及ぼす影響

TC 製剤は大量を投与する場合には、軽度な肝障害を来す場合がある。臨床例に於て Reverin を1週間連用し軽度の肝機能低下を来した症例がある。家兎に於て 50mg/kg 以上の大量を1回投与すると、著しく衰弱し軽度の肝機能低下を認めるが、Glucosamin を併用した場合には、B. S. P., 高田, グロス氏反応に於ては肝障害を立証する事が出来なかつた。

(6) 尿中排泄量

健康人に 250 mg の TC と Glucosamin を内服せしめ尿中排泄量を測定すると、93.6 mg (37.4%) で、TC の 49 mg (20%) に較べ約 2 倍の排泄量を示している。然るに Reverin は静脈内注射にもかかわらず 35.8 mg (14.6%) で著しく低い。各種 TC 製剤の総排泄量を比較して示した。Reverin は1日1回 250 mg の静脈内投

与のみで十分な血中濃度が得られるが、之は尿中排泄量が著しく遅く且少い事が大きな原因をなしていると考えている。

(7) 臨床使用成績

Cosatetracin を各種の肺感染症、乳腺炎、その他の化膿性疾患計 26 例に使用し認むべき効果を得た。特に肺化膿症には著効を示したものが多い。Reverin は注射時に軽度の悪心があるけれども、その臨床成績は認むべきものがあり、22 例中 11 例に著効を得ている。

(8) 血中濃度

Cosatetracin 250 mg を内服せしめると、3.5 mcg/cc 前後の Peak が得られる。

Reverin 注射時には、TC 程高濃度は得られないが、24 時間後でも 1.5 mcg/cc 以上の高濃度を維持している。腹水、淋巴液、胆汁中に於ても高い値が得られる。連続投与を行なうと血中濃度は増々高くなる傾向がある。

結 語

Cosatetracin, Reverin の吸収排泄状態を検討した結果、TC に Glucosamin を配合した場合には肝臓に於て処理される事が少く、胆汁中への排泄も著しく少い事を立証した。

(38) Chloramphenicol の大腸内吸収に関する研究

内村良二・中沢 進・岡 秀
岩田正昭・村山義治

昭和医科大学小児科教室

谷 野 正 男

同 薬理学教室

Chloramphenicol の大腸からの吸収に関する詳細な研究は比較的少ないように思われるので、私達が行なつて来た家兎を使用しての Chloramphenicol の大腸からの吸収に関する研究の一部について報告したいと思う。

使用した Chloramphenicol はいずれも坐薬を 250 mg/kg の割合で温水に溶解し注腸を行ないその後の吸収状況について血中濃度の点から検討した。

成熟並びに幼若家兎を使用してのいずれも 2 例平均の成績をみると、幼若家兎の吸収が成熟家兎より注腸に於いては、吸収が良くなっているが内服に於いてはこれとほぼ逆の関係で成熟の方が良くなっている。注腸と内服時の吸収状態を比較すると、格別な差を発見することが出来ない。すなわち家兎に於いては注腸に於いてもかなり良く吸収されることがわかる。

次に四塩化炭素の連続注射によつて肝機能障害を起した家兎の注腸時に於ける吸収態度を見ると健康時の 5~

7 倍に Peak が高くなり、又 3 時間、5 時間、7 時間目に於いても高い血中濃度を証明することが出来た。すなわち、肝障害時には注腸によつても Chloramphenicol の吸収が著明に高まるという事が出来る。

牛胆汁 1.0 cc/kg を併用した場合をみると、初期の吸収が非常に良くなり、無処置の場合の 5~6 倍となる。この場合に於いても幼若家兎の吸収が良くなっている。

抱水クロラール及びウレタンを併用した成績をみると、いずれの群に於いても単独注腸時より吸収が良くなり、特にウレタン併用時にこの傾向が強い様である。

テトラサイクリンと併用した場合に血中濃度の上昇効果をもたらすグルコサミン並びにメタ燐酸ソーダを注腸時に併用してみた。いずれも軽度の吸収促進作用があり、胆汁、抱水クロラール、ウレタン併用時に比較して吸収促進作用は低い様である。

以上 18 種類の併用物質について、Chloramphenicol の吸収に及ぼす影響を検討したのであるが、吸収増強作用の強く現われるのは牛胆汁、加熱牛胆汁、抱水クロラール、ウレタン等であり、グリココール酸、尿素等がこれに次ぎ豚胆汁、粗製牛胆汁、その他胆汁酸性剤、グルコサミン、ヘキサメタ燐酸ソーダの併用は軽度の増強作用があり、葡萄糖、スプレーゼ等には増強作用を確めることが出来なかつた。

次に注腸後の血中移行濃度の他に胆、汁尿への移行状況に就いて検討してみた。幼若家兎では成熟家兎に比較して尿並びに胆汁への Chloramphenicol の移行度が高いことを確めている。

牛胆汁を併用した場合の血液、尿、胆汁中の Chloramphenicol の消長であるが、尿、胆汁への移行率も高くなる。

ウレタン併用時に於いても同様の傾向が見られる。そしていずれの吸収促進物質を併用した場合においても幼若家兎の血液、尿、胆汁中への Chloramphenicol 移行率の高くなるのを確めている。

注腸後の血中濃度が高くなれば当然諸臓器内濃度も高くなり、此の際に於いても幼若群に於ける諸臓器内濃度は成熟群のそれに比較して一般に含有量が高くなつていた。

以上家兎を使用しての実験成績であるが、CM の大腸からの吸収率は成熟群に比較して幼若群の方が良好であり又併用物質を選択することによつて大腸からの吸収を著明に促進せしめることが可能であるということを確認した次第である。

[38追加] 家兎肝の門脈肝静脈灌流による各種抗生剤の力価変動について

田坂定孝・真下啓明 黒田善雄・原田敏雄

清水喜八郎・大河内一雄・島山正己・国井乙彦

東大田坂内科

抗生物質の臓器における抱合、分解等の代謝による不活化については既に数多くの報告が見られ、我々も既に肝胆管感染症の化学療法上の問題として 2, 3 の報告をしたが、今回は肝灌流実験により、各種抗生剤の力価変動を比較し肝における不活化を検討し、肝胆管感染症の化学療法における薬剤選択についての知見を得たので報告する。

実験方法

動物は家兎を用い、門脈を流入口とし、肝静脈を流出口とした門脈-肝静脈経路を作成し、之を 37°C の恒温函にて、滅菌生理的貧塩水にて灌流を行なつた。抗生物質は PC-G, Erythromycin (EM), Tetracycline (TC), Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CM) および Sulfathiazol を用い、PC は 20,000 単位、他は夫々 50 mg を灌流液中に混じ、PC は 20~30 u/ml、他は 60~70 µg/ml になるようにした。又夫々について Dehydrochol 酸、Ursodesoxychol 酸、DTMC, Phenylpropanol, の各利胆剤 50 mg の併用、および Glucuron 酸、Glucosamine の各 50 mg の併用時の各抗生剤の力価変動、更に 24 時間前に 0.5 cc/kg の四塩化炭素を筋注した家兎の傷害肝と正常肝における力価変動の比較を行なつた。検液は 1 時間まで 10 分間隔、2 時間までは 15 分間隔にて採取し、cup 法にて力価測定を行なつた。PC, EM は葡萄球菌 209 P を、CM, TC, SM は *B. subtilis* 6633 を用い、Sulfathiazol は光電比色法により測定した。

実験成績

(1) 各抗生剤の 2 時間灌流における力価変動は CM は灌流 10 分後に力価は急速に低下し、2 時間後においても、他の抗生剤に比して低下が著しく、SM の力価低下は最も少く、PC, EM, TC は両者の中間にあつた。

2) 利胆剤、解毒剤併用時における力価変動は PC は対照の力価低下が最も少く、利胆剤の併用時は対照に比して力価低下が大きく、Phenylpropanol, Dehydrochol 酸、Ursodesoxychol 酸の併用時の低下、および Glucuron 酸の併用による低下が著しかつた。EM も対照に比して利胆剤併用時の力価低下が大きく、Ursodesoxychol 酸、Phenylpropanol が著しかつた。CM も PC, EM と同様利胆剤併用の低下が対照より大きく、PTMC, Dehydrochol 酸が著しかつた。SM については、対照と

併用の差異が殆んど認められなかつた。

TC は PC, EM, CM と同機利胆剤併用時の方が対照に比して力価低下が大きく, Dehydrochol酸, Ursodesoxychol 酸での低下が著しいが, Glucuron 酸, Glucosamine の併用時は対照との差異は殆んど認められない。

3) 正常肝, 四塩化炭素傷害肝による力価変動を比較すると, CM は傷害肝による力価低下は非常に少なく, SM は正常肝, 傷害肝の差異は殆んど認められず, PC, EM, TC については大きな差異は認められないが, 傷害肝における力価低下はやや少い様であつた。Sulfathiazol については, 傷害肝による力価低下が正常肝より明らかに少なかつた。

4) 正常肝, 四塩化炭素傷害肝について灌流 2 時間後における一定重量の肝臓内濃度を比較してみると, SM は灌流液濃度に比して肝臓内濃度は著しく少なく, PC, CM も肝臓内濃度は灌流液濃度より少なかつたが, TC, EM は肝臓内濃度は灌流液濃度を上廻る濃度を正常肝において示した。傷害肝においては各薬剤共灌流液濃度より低い値を示した。

総括および考按

既に我々が報告した如く, 抗生物質の胆汁内排泄は, PC, EM 等は高濃度に排泄され, 次で CM。次で TC が大体血中濃度と同程度, そして SM は低濃度に排泄される事は明らかであるが, 今回の肝灌流実験により, PC, EM, SM, TC, CM の各剤の正常肝における不活化は CM が最も不活化され易く, 之に反して SM の不活化が最も少く, PC, EM, TC がこの中間にある。肝傷害時の各薬剤の力価変動を正常肝時に比較すると, CM は肝傷害時の力価の上昇は他の薬剤に比して著しく, PC, EM, TC もやや傷害時に力価上昇をみるが, SM は余り傷害時にも変化を認めなかつた。又各抗生剤についての肝組織との親和性をみると, TC, EM が著しい親和性を示し, PC, CM もやや親和性があるが, SM の肝組織への親和性は非常に少ない。次で利胆剤併用時の力価変動は, PC, EM, TC, CM 共に併用時の方が低下が大きく, 特に Hydrocholetica としての Dehydrochol酸, Ursodesoxychol 酸による低下が著しい傾向を示し, 之についても SM は利胆剤による力価低下は殆んど認められなかつた。以上総括した肝灌流実験結果は, 肝胆管感染症における化学療法上の抗生物質選択上に考慮すべき見知と考えられる。

(39) いわゆる抗療梅毒の治療について

樋口謙太郎・占部 治邦

九大皮膚科

1) ペニシリン療法

一般ペニシリンないし抗生物質療法については既報した(皮性誌, 63巻4号)。近時は Bicillin が問題となつている。われわれは 32 例に計 600~2,900 万単位を用い, あるいは Bicillin V₂ 錠を 13 例に 1,200~2,400 万単位を内服せしめて, 前者では 34%, 後者では 85% にそれぞれ抗体価の減少をみた。

2) ペニシリン以外の抗生物質による治療

実験的に再帰熱スピロヘータ感染マウスに各種抗生物質の最小治療量を投与して, 血中よりのスピロヘータの消失状態を観察するに, 7 種のうちテトラサイクリン系統のものが最も効果大であつた。もちろん使用量に関係し抵抗力のものも多量を用うれば成績は向上する。家兎梅毒ではややその趣を異にした。臨床成績は 1 日 2~3 g あて 10~15 日間連用するに, やはりテトラサイクリン系統のものが優秀であるが, 副作用も多かつた。

3) 併用療法について

砒素剤, ペニシリンに蒼鉛, 水銀剤を併用することは周知のことであるが, 他の抗生物質についても同様のことがいえる。われわれはアイロタイシン, マグナマイシンに蒼鉛剤を併用し, 単独使用の場合に比して効果が明かに上昇することを確めた。また Chlorpromazine は興味ある併用剤である。すなわち再帰熱スピロヘータ感染マウスに本剤を投与すれば明かな抑制作用を現わすが, とくにペニシリンと併用するとき認むべき予防ならびに治療の効果をあげた。家兎梅毒においても抗体曲線の下降, 硬結の治癒促進がみられ, 臨床的にも本剤のみ, ことに抗生物質と併用することにより抗体価の明かな低下が認められた。

4) 駆梅の総合成績

過去 7 年間に治療を施した 164 例について, その抗体曲線の推移を追求した。各種治療法により抗体価の下降をみたもの 38%, 不変 43%, 上昇 19% の結果であり, 15 種の療法のうち一般に抗生物質, 砒素・蒼鉛剤, Minophagen AL, Chlorpromazine が有効であつた。もちろんこれらは併用療法とうて用いられたものが多い。

5) 梅毒血清反応の人工的動揺について

いわゆる抗療梅毒の抗体は, 特異抗体+非特異抗体よりなることの見解はすでに報じた。後者については人工

的にこれを新生せしめ、あるいはいわゆる駆梅法によらずして消失せしめることができる。たとえばわれわれは20% 卵黄食塩水注射により家兎を梅毒反応陽性化せしめ(鳥居法)、またこれを乾燥卵黄アルコールエキスに中和せしめえた(古屋法)。今回はガラス板抗原を静注することにより家兎梅毒の抗体を低下せしめ、あるいは消失せしめることに成功した(詳細は「臨床と研究」近刊号掲載予定の原著に譲る)。

(40) 敗血症の治療経験

藤本安男・西川 浩・今西二三男
楠野弥与子・岡本緩子・鉄谷多美子

関西医科大学第一内科(大久保晃教授)

最近の約3年間に治療した典型的な敗血症9例(内カンジダ敗血症2例)について若干検討を加えたので報告する。

9例の敗血症の中7例が治癒し2例が死亡した。治癒した7例は発病より入院までの期間が短く1カ月以内であるが、死亡した2例は3カ月と1年たつてから入院している。又死亡例は2例共、元来抗生物質に感受性の低い白色葡萄球菌が原因菌である。以上の点より発病より本格的治療が開始されるまでの期間の長短と原因菌の抗生物質感受性が本症の予後を大きく左右すると言える。

次に原因菌の感受性検査の結果と臨床治療効果の関係について検討を加えた。9例中7例に菌検出に成功した。その中カンジダ2例を除く5例についてディスク法4例、稀釈法1例で感受性を検査しそれと臨床効果と比較するとほぼ一致する。カンジダ症2例は他の抗生物質では全く無効でトリコマイシンのみ有効であった。即ち菌の感受性検査成績と臨床効果は比較的良好一致している。

次に本症の治療に副腎皮質ホルモンを併用する点について検討を加えた。吾々の9例中5例に使用し4例に有効であった。1例は併用効果は認められなかった。副作用は1例も認められなかった。

以上吾々は敗血症9例を検討し、次の結論を得た。

- (1) 敗血症は可及的早期に、原因菌の感受性に最も適した抗生物質療法を実施すべきこと。
- (2) 菌の感受性検査成績と臨床治療効果は、比較的良好一致すること。
- (3) 副腎皮質ホルモンを適宜併用すると有効であること。

(41) 菌検出に困難を伴った敗血症の治療

上田英雄・佐々隆之・福島孝吉
明石哲二・大塚恭生・金児克己

東大上田内科

臨床的に敗血症と診断し得ても、菌検出に困難を伴う症例は、化学療法剤の普及と共に増加する傾向にあると思われる。吾々は最近かかる症例の2, 3を経験したので報告する。

第1例: 28歳, 男子。当科入院7カ月前より時に39°Cを超える発熱があり、種々の化学療法剤も効果なく、某大学病院に入院中、喀痰・尿・尿中に *Candida albicans* を検出し、トリコマイシン投与を行なつたが無効で、ACTH 或いはプレドニゾンによる治療にも著変なく、当科に転院した。

入院時は高熱 るいそうを主訴とし、理学的にはいそう以外著変を認めなかつたが、一時的に心嚢炎を思わせる病像を呈した事があつた。

臨床検査成績では、白血球増多・血沈値上昇の他は特に異常を認めず、頻回の血液培養も陰性であつたが、一応臨床的に敗血症と診定し、PC・EM・Novobiocin・SM・TC を、或いは単独に、或いは併用投与を試みたが、全く効果を認めなかつた。入院第43病日より、プレドニン20mg/日の投与を開始した処、著明な下熱効果を認めたが、投与継続中再び高熱発し、白血球数53,000、血沈値61を数えた。併しこの際、それ迄頻回陰性であつた血液培養に初めて成功し、*Staph. albus* を検出、感性試験により高い感受性の確認された2つの抗生剤、即ちEM1g/日、CM2g/日、それにMycostatin100万単位/日の併用が著効を示し、投与開始後7日目には平熱となり、自覚症の消失と共に白血球数・血沈値の改善を見、治癒した。

第2例: 47歳, 男子。当科入院3カ月前より、入院後にかけ、10日を間隔とする波状熱が続き、頭初ブルセラ症を疑つたが凝集価上らず($<25\times$)、又頻回の血液培養では、グラム陰性桿菌或いはブドウ球菌を数回に亘り少数検出したが、起炎菌とは決定しなかつた。又全経過を通じて1回、L-E様細胞の出現を見た事があつた。決定的診断不明のまま、PC、CM等の化学療法剤を投与したが無効のため、メチコートをCMに併用した処、著明な下熱効果を認めたが、投与継続中高熱発し、白血球増多著明となり、メチコート投与を中止してEMを投与したが、下痢に次いで腸出血を来し死亡した。

剖検によれば、回腸終末部より 5 cm, 7 cm 上位に潰瘍を認め、脾腫著明にして、肉芽腫形成を認め、プルセラ症が疑われる。

第 3 例・26 歳、男子。当科入院約 4 カ月前より週期的発熱があり、波状熱・左季肋痛 頭痛を主訴として入院した。理学的にはるいそう 鼓腸を認め、臨床検査所見では軽度の貧血 白血球減少・核左方推移、更に著明な血沈値上昇を認めたが、その他に著変なく、血清学的検索においても、プルセラ凝集反応・WIDAL 反応・WEIL-FELIX 反応等何れも陰性であった。又頻回の血液培養も菌を検出し得ず、L-E 反応は初回のみ陽性であったが、以後数回何れも陰性に終った。

入院後第 10, 28, 46, 61, 76 病日を中心として計 5 回、何れも 39°C~40°C に達し、数日から 10 日間持続する波状熱が認められ、テトラサイクリン或いはブレドニゾロンの投与で下熱し、一見その薬剤が有効であったかの如く見えたが、投与を継続していても又発熱し、更には全く無処置のまま下熱する事もあるという状態が続いた。第 92 病日以降は 39°C から 40°C を超す間歇熱が持続し、テトラサイクリン ストレプトマイシン サルファ剤・オレアンドマイシンの単独或いは併用投与も全く無効に終った。この間血沈値は終始著明に上昇しており、頻回の血液培養も陰性であったが、入院第 140 病日に血液中より *Staph. albus* を検出、感性試験では PC に (+), CM-KM に (卅) の感受性を認め、PC 600 万→900 万/日 及び CM 2g→3g/日 の投与を開始したが効果なく、ブレドニゾロンの併用も著変を認めなかつた。併し PC, CM に Kanamycin 2g/日、Nystatin 100 万単位/日 の併用を加えた処、約 2 カ月半続いた高熱も漸次下降し、一時的血沈値の改善も見られたが、下熱効果は 10 日足らず続いたのみで、再び体温上昇し、当時既に全身衰弱著しく、第 192 病日に死亡した。

剖検では大脳半球に脱髄を認め、脾・リンパ節・骨髄には肉芽形成が著明で、慢性の全身感染症が疑われた。

以上 3 例の熱性疾患は、何れも臨床的には敗血症を充分疑わしめたが、菌検出に極めて困難を伴い、1 例は 5 カ月目に、他の 1 例はステロイドホルモンの併用中に菌を検出し得たのであるが、残りの 1 例は少数の菌は検出したが、起炎菌とは決定しなかつた。

化学療法の普及と共に、病原菌の検出され難い感染症が増加する如く思われるが、菌検索は反復頻回に行ない、特にステロイドホルモンを試用する際には、その試用に慎重を期すると共に、強力な化学療法剤併用下に頻回の菌検索を併せ行ない、病原菌が検出し得たならば、その薬剤感受性等の検査により、最良の化学療法を可及的速やかに、全身状態の悪化せぬ中に行なうよう努める

べきである。

〔追加〕 谷奥喜平・徳田安章 (信大皮泌)

我々も敗血症の皮膚表現である膿血疹の 1 例を経験した。

患者・21 歳、女。

昨年 10 月 30 日に左前額部に粟粒大の皮疹を生じ、2 日後に拡大、更に 3 日後には増悪し、発熱を伴つて同様の皮疹が対称的に顔面に発生した。

初発病巣の組織学的検索 (ウンナ・パッペンハイム染色) によりブ菌を検出、原発巣、続発巣から白色ブ菌を検出した。両白色ブ菌の培養、生物学的性状、毒性、凝集価、抗生物質感受性、ファージ型は全く同一であり、両菌株は同一菌と考えるべきである。

本例はカナマイシン 1 日 2.0g の筋注により 1 週間で治癒をみた。

我々は更に本邦発表 20 例に就き文献的考察を行ない、1 新分類を提案した。詳細は原著として発表する。

(42) リウマチ熱と溶連菌

——特に抗生剤との関係——

(第 2 報)

本間光夫・白石 勲・黒川 啓

東邦大学阿部内科

緒 言

吾々は数年来リウマチ熱と溶連菌との関係を検索中であるが、今回はリウマチ熱とペニシリン治療との問題を究明する目的で、患者咽頭より溶連菌を分離し、その抗生剤に対する感受性を調査し、且つ臨床的にペニシリンを経口投与し、その効果につきいささかの知見を得たので報告する。

実験方法

咽頭培養は栄研の普通寒天培地に健康人の脱センイ血を 1%, 且つ雑菌発育防止の目的で 2,000 倍クリスタルヴァイオレット溶液を 1% の割合に加え分離培地とし、白金耳で直接患者咽頭を擦過し同培地に塗抹培養後、更に純培養を行ない溶連菌を検索し、栄研の感受性ディスクを使用して、その感受性を検査した。

又、C-RP は Difco の Bact-C プロテイン血清を用い毛細管法で、更に ASL-O は RANZ 等の方式により、又、血清ムコ蛋白値は、WINZLER 氏法で Tyrosine 値を測定した。

成 績

咽頭溶連菌検出率は、急性腎炎 14 例では前年度と殆ど大差はないが、リウマチ熱 13 例では 46.2% で、32