

年度の 75.0% より低率であるが対照例 43 例の 7% に比較すると尚、高値を示している。次に入院前の抗生剤治療の有無を調査して見たが、菌陽性例でも入院前抗生剤使用のものもあるし、菌陰性例でも未使用のものもあつて、その関係は明らかではなかつた。之は入院前の抗生剤使用時ペニシリンを使用したものではなく、殆どが抗菌スペクトルの広い抗生物質を断続的に、短期間づつ使用している例が多く、しかも大多数の症例では入院前約 2 週間は投与をうけていなかった為かとも思われる。次で検出溶連菌の抗生剤感受性を検討するに、クロラムフェニコール、オキシテトラサイクリン、クロールテトラサイクリン、及びペニシリンには 32 年度と同様に全例共最感受性を示したが特にサルファ剤については 32 年度では一部抵抗菌も見られたのに 33 年度では全例が抵抗性を示した。そこでリウマチ熱患者にバイシリンを経口投与し咽頭溶連菌の消長を検索したが、バイシリン 60 万単位の 1 回の経口投与で 1 例では投与 3 時間以後には菌の証明が不能となつた。リウマチ熱では咽頭溶連菌の検出は持続的ではないが、バイシリンを最初 10 日間 120 万から 60 万単位、以後 30 万単位毎日 4 回から 2 回の経口投与を行なつた症例では全例共、咽頭溶連菌の培養は陰性であつた。次でリウマチ熱で再感染、又は再発を見た症例を抗生剤使用の有無により検討すると、ペニシリン非投与群中 2 例に ASL-O 価の動きより、特にリウマチ熱の活動性の時期に強く再感染を示唆する成績が見られ、又ダイアジン 1g で予防した 1 例でも、臨床症状よりは、再発症状はなかつたが ASL-O 価の上昇が見られた。結局ペニシリン非投与群では 14 例中 5 例に ASL-O 価の上昇を、又 3 例には再発を見たが、ペニシリン投与群ではかかる症例はなく、ダイアジンを使用した 1 例のみが ASL-O 価の上昇を示した。次に抗炎症剤としてのブレドニン単独治療時と、ペニシリン併用時との急性期反応物質に及ぼす影響を見た。C-RP は 5 日から 10 日間隔で測定したがその陰性化に、特に両者間に差はなく、又血清ムコ蛋白、及び血沈値の変動にも大差はなかつた。

総括並びに考按

以上リウマチ熱には対照群に比し溶連菌の検出率は高く、経過中一旦低下した ASL-O 価の上昇が再感染の可能性を示すものとするならば、溶連菌再感染の可能性は急性活動性の時期にも見られ、又、再発例の何れもがペニシリン非投与群であつた。従つて抗生剤予防法が必要となる訳であるが、サルファ剤には抵抗性菌が増加している事、及び実際にダイアジンで予防した 1 例に ASL-O 価の上昇が見られた事等により、他の抗生物質の使用が望まれる。

C-RP、血沈、血清ムコ蛋白等の所謂急性期反応物質に対するペニシリンの影響が認められず、ペニシリンはリウマチ熱の炎症過程を短縮させると言う成績は得られなかつたが、実際にペニシリンを投与した例では再発例がなく、又検出溶連菌の凡てがペニシリンに最感受性を示している事、他の抗生物質に比し、比較的廉価である事等より、リウマチ熱患者の予防、及び治療にペニシリンの投与は必要でないと思われる。尚、経口ペニシリンの剤型、使用量、投与形式は今後検討する予定である。

(43) 2, 3 新抗生剤の臨床成績

上田 泰・長谷川勢・矢崎博通

慈恵医大上田内科

7 種類の新抗生剤について、その臨床効果を知る目的で血中濃度と臨床成績を検討した。

血中濃度は、Pyrrolidino-methyl-tetracycline, 59 F 51, Oleandomycin, Sigmamycin, Erythromycin の各静注用製剤, Tetracycline の Glucosamine 塩添加剤, 即ち Cosatetracycline 及び, Tetracycline のクエン酸塩添加剤について測定した。なお、両経口 Tetracycline 剤については、Cross-over して Tetracycline の塩酸塩と比較検討した。

測定方法は、枯草菌 PCI 219 株を検定菌とし、重層法によつて行なつた。

Pyrrolidino-methyl-tetracycline 275 mg 静注 5 例及び 59 F 51 250 mg 静注 4 例の成績を比較すると、投与 15 分後に、Pyrrolidino-methyl-tetracycline は 6.23 及び 2.65 mcg/cc の値を示したのに対し、59 F 51 の方は 7.01, 7.29, 9.05, 5.70 mcg/cc と、前者より高い血中濃度を示した。併し、投与 6 時間後では、Pyrrolidino-methyl-tetracycline の 1.01, 0.59, 1.97, 0.86 mcg/cc であるのに対して、59 F 51 の方も 1.36, 1.43, 0.84, 0.51 mcg/cc であり、両者の間に大きな差は認められない。

Oleandomycin 500 mg 静注の血中濃度を 2 例について測定した結果は、余り高い血中濃度は得られなかつたが、投与 15 分後には 7.33, 6.55 mcg/cc と比較的高い値が得られた。なお、投与 6 時間後には、0.23 mcg/cc, 痕跡と、血中濃度は著明に低下して居る。

本静注用製剤により、2 例の被検者は、非常な血管痛、胸内苦悶感、全身倦怠感を訴え、注目すべき副作用が認められた。

Sigmamycin 500 mg 静注の血中濃度を 2 例について測定した結果は、15 分後 7.92, 8.63 mcg/cc となり余り高い血中濃度は得られなかつた。投与 6 時間後には

0.47, 0.54 mcg/cc の濃度が維持されて居た。

本剤でも著明な副作用がみられ、3例に静注を行なったが、1例は著明な呼吸困難、嘔気、冷汗、劇しい血管痛が起り、止むなく、静注を途中で中止して居る。他の2例でも劇しい血管痛と全身倦怠感が投与後数時間にわたって認められた。

Erythromycin 250 mg 静注製剤の血中濃度を3例について測定した結果、投与15分後に、8.01, 11.02, 11.40 mcg/cc と、極めて高い値が得られ、6時間後にも、なお、0.42, 0.88, 1.03 mcg/cc と、かなり良好な血中濃度が維持されていた。

本剤投与の際の副作用としては、1例に軽度の嘔気が認められた丈である。

Tetracycline の Glucosamine 塩添加剤、即ち Cosate-tracycln 及び Hydrochloride 500 mg 経口投与の際の血中濃度を5例について Cross-over してその平均値を比較すると、Glucosamine 塩添加剤は塩酸塩よりも全経過にわたって明らかに高い値が得られた。即ち、両者は投与2時間及び3時間後に最高に達し、この最高血中濃度は、塩酸塩の 0.88 mcg/cc であるのに対して Glucosamine 塩添加剤の方はその約 2.1 倍、1.83 mcg/cc の値が得られた。そして、投与6時間後にも、塩酸塩が 0.11 mcg/cc であるのに対して、Glucosamine 塩添加剤の方は 0.90 mcg/cc という高い濃度が保たれていた。Tetracycline のクエン酸塩添加剤及び Hydrochloride 500 mg 経口投与の際の血中濃度を5例の Cross-over 平均値をもつて比較すると、クエン酸塩添加剤は塩酸塩よりも全経過にわたって明かに高い値が得られた。即ち両者は、投与3時間後に最高に達し、この最高血中濃度は、塩酸塩の 1.75 mcg/cc であるのに対して、クエン酸塩添加剤の方はその約 1.4 倍、2.43 mcg/cc の値が得られた。そして投与6時間後にも、塩酸塩の 1.06 mcg/cc に対して、クエン酸塩添加剤の方は 1.25 mcg/cc とより高い血中濃度を保つていた。

次に、臨床成績について報告する。

Pyrrolidino-methyl-tetracycline を7例について投与した結果は、著効2例、有効2例、無効2例、効果不明1例であった。副作用は全例に認められない。

59 F 51 静注用製剤を、肺壞疽、細菌性肺炎漿液性髄膜炎及び腺窩性扁桃炎の3例に使用し、著効1例、有効2例の結果を得た。副作用は全く認められなかった。

Sigmamycin の静注用製剤を骨髓癰の経過中細菌性肺炎を起した1例に1日 500 mg 3日間投与したが効果は認められなかった。

本例においては点滴静注により投与したので前述の1回静注の際の如き副作用は全く認められていない。

なお、これらの臨床成績には症例の選択の点で問題をのこし、今後の検討をまつべきものと思われるが、以上の諸剤いずれも従来の薬剤と同じような効果を呈するものとする。

(44) 内科的感染症の臨床像の変貌並びに菌の薬剤耐性について

村上精次・池本秀雄・宮本 薫
寺田文夫・塩川優一・浪久利彦
坂本豊吉

順天堂大学第一内科

抗生物質なかんずく広範囲性抗生物質の早期使用、併用あるいは副腎皮質ホルモン等の使用により最近の感染症の臨床像には顕著な変貌がみられ、成書に記載されているようないわゆる感染症本来の症状、経過を示すものが少なくなっている。

最近 2, 3 年間に経験した内科的感染症、主として敗血症のうち特に異常の症状並びに経過を示した8例について報告する。

第1例は抗生物質の間歇的使用により恰も波状の熱型を示したもので、薬剤を中止してもなおその傾向がみられ、最後の発熱時に連日動脈血より溶血性連鎖球菌が証明され敗血症と診断されたが、起炎菌はすべての抗生物質に感受性を呈しペニシリンのみの投与で治癒した。

第2例は黄色ブドウ球菌による敗血症であるが、高熱の割合に自覚症状が少なく、白血球数も略々正常でペニシリンとクロラムフェニコルよりはペニシリンとエリスロマイシンの併用がより効果的であつた症例である。

第3例も同じく黄色ブドウ球菌による敗血症の重症例であるが、白血球数は第2例同様正常であり、起炎菌は試験管内ではすべての抗生物質に感受性を示したが臨床的にはクロラムフェニコルが殆ど効果がなかつた例である。

第4例は緑色連鎖球菌による亜急性性心内膜炎であるが、本症の診断が決定されるまでは 40°C に達する高熱、血尿、関節痛、下肢の広範な点状出血等のため入院前腎炎またはリウマチ性紫斑病として治療され、入院後診断が決定されてからも多種多様の病像を呈し、遂にはペニシリン単独長期使用により治癒したが、水溶性ペニシリン G 総計 17,180×10⁴ 単位使用後に右女性乳房がみられた。女性乳房の発生機転は複雑ではあろうが、肝機能は一応正常であり、極く大量のペニシリン投与もその発症の1因として考慮する必要があると思う。

第5例は殆んど無熱に経過して第5病日に死亡し、剖検上起炎菌が肺より証明されたフリードレンデル桿菌性

肺炎の症例である。本起炎菌はストレプトマイシンに殆んど感受性がなく、ただポリミキシンBにのみ著明な感受性を有するのが注目され、また病理組織学的には肺胞内に本菌を貪食せる多数の大泡状細胞の滲出をみる貴重な症例であると思う。

第6例は黄色ブドウ球菌性敗血症で、患者は病初全身筋肉の激痛を訴え整形外科に入院し、リウマチ性疾患ないし膠原病の疑いのもとにコーチゾンが連日内服投与された。当初は無熱に経過していたが、コーチゾン使用中に弛張性発熱、黄疸、臍胸更には四肢の多発性膿瘍がみられ、肋膜液及び膿瘍より黄色ブドウ球菌が証明され、長期に亘るペニシリン及びエリスロマイシンの併用により治癒した。本症例ではコーチゾンの使用により症状が悪化したことは否定できないと考えられるが、敗血症を新しく発生せしめたものか、あるいはもともと存在していた敗血症の進行悪化を促進したものかについては断定し難い。

第7例はうつ血性心不全に合併した肺アスペルギルス症で、アスペルギルスによる肺炎の病像を呈し、第8例は急性骨髄性白血病に合併した食道及び脾臓（未決定）のアスペルギルス症で、何れも剖検後病理組織学的検索により想定されたものである。本症の発生機転に関しては抗生剤、抗白血病剤、副腎皮質ホルモンの使用も考慮すべきではあるが、やはり全身の高度の衰弱及び第7例では特に肺のうつ血ないし肺水腫の存在が主な原因ではないかと思う。

(45) 病原大腸菌に対する抗生物質の影響 (第3報)

木村三生夫・池田 宏

慶大小児科

我々は病原大腸菌性下痢症の治療並びに予防の基礎実験として、種々抗生物質の試験管内効果について実験を行ないつつあり、既に報告して来た。今回は Kanamycin について実験を行なったので報告する。

(1) 発育阻止濃度と殺菌濃度との比較

外国より譲渡された標準株を含めて O269 株、O55、14 株、O111、15 株、計 38 株について比較を行なった。5 cc 宛の肉水ブイヨン Kanamycin 稀釈系列に、18 時間培養の菌液 0.1 cc 宛を加え培養し、24 時間後、発育阻止の肉眼的判定、菌数計算を行なった。その結果、Kanamycin は Colistin、Neomycin と同様に発育阻止濃度の 2~4 倍の濃度で完全に殺菌することが認められた。発育阻止濃度、或は殺菌濃度は接種菌量の如何により、大

なる影響を受けるものである。腸管内の菌量と言うことも考慮に入れて、かかる大量の菌の接種を行なったのであるが、その際、殆どすべての菌は 25~100 mcg/cc の濃度で完全に殺菌されることが認められた。

(2) 耐性獲得

O26、O55、O111 の各標準株について抗生物質濃度を増しつつ 24 時間毎に継代接種を重ね、耐性獲得の状態を検討した。

使用した 3 株共相当高濃度迄、耐性獲得が認められたが、その速度は階段状であり、Streptomycin の如き急激な耐性獲得は見られなかつた。

(3) Kanamycin と他の抗生物質との併用効果

種々濃度の抗生物質組合せを含む肉水培地に一定量の菌を接種し、時間を追って 24 時間まで菌数計算を行ない、殺菌率を指標とする併用効果を検討した。

a) Kanamycin と Colistin の併用効果

この両者の単独では夫々殆ど無効な濃度の組合せに於ても急速な殺菌効果が得られ、両者が相乗的に作用することが認められた。又何れの濃度の組合せに於ても拮抗作用は認められなかつた。

b) Kanamycin と Neomycin の併用効果

両者の併用に於ては相加作用が軽度認められた。又拮抗作用は認められなかつた。

c) Kanamycin と Chloramphenicol の併用効果

著明な拮抗作用が認められた。即ち Kanamycin 単独の殺菌率は Chloramphenicol との併用によつて著しく抑制された。

d) Kanamycin と Tetracycline の併用効果

この際も軽度の拮抗作用が認められたが、両者の比較的無効な濃度に於ては相加作用も認められた。

これらの併用効果より Kanamycin は JAWETZ の第 1 群に属する薬剤であると考えられる。

(4) 最近分離せる病原大腸菌株の感受性

次に、最近東京都内乳児院 2 カ所を主として、最近分離せられた病原大腸菌並びに病原性が疑われているその他の大腸菌諸菌型、計 208 株について、Kanamycin 感受性を平板割線培養法を用いて測定した。その結果、すべての菌株が 3.1~25 mcg/cc で発育阻止を受け、著しい耐性株は認められなかつた。

同時に施行した他の抗生物質の感受性と比較を行なつても、Kanamycin は Colistin、Neomycin と並んで、優秀な成績を示すと言える。これらの薬剤のうち Streptomycin は従来より耐性菌が多く、又容易に高度耐性株を作り易い薬剤であり、Chloramphenicol、Tetracycline は従来、本邦の病原大腸菌に於ては著しい耐性株は見出されていなかつたのに対し、今回の測定成績に於ては高

度耐性株の出現が見られており、且つこれらは Streptomycin も含めて 3 者耐性株であつた。これらの耐性株も Kanamycin に対しては感受性である点、今後 Kanamycin の使用を考慮させるものであろう。

病原大腸菌性下痢症に対する Kanamycin 経口投与の経験は未だ例数が少なく、明確な結論を引き出すに至らないが、現在迄の所、優秀な成績が得られている。

(46) 筋注用 Kanamycin, Penicillin

合剤の臨床的検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊

石橋智子

東大分院小児科

Kanamycin は小児の上気道感染症の治療に意義があるが、残念ながら、かなり頻度の高い溶連菌に対し感受性がない欠点のあることは、周知のことである。私達はこのような観点から、始めて Strip-gradient 法を用いて Kanamycin とその他の抗生物質との協力作用について検討を加えた結果、Kanamycin と Penicillin との間に協力作用のあることが判つた。

私達は以上のことから、溶連菌を含め、広く病原性細菌に対して効果を期待する目的で Kanamycin 500 mg と Penicillin G 40 万単位の筋注用合剤を試作して、種種の検討を加えた。合剤の血中濃度を示すと、4j, 6j, 7j の小児に Kanamycin 500 mg と Penicillin 40 万単位の合剤を 1 回筋注後、鳥居・川上の重層法で、血中濃度を測定した。菌株としては、黄色葡萄菌 209 P 株、大腸菌 NIHJ 株、溶連菌 COOK 株を用いた。209 P は Kanamycin にも Penicillin にも共に感受性を有しておるので、Kanamycin と Penicillin 合剤の血中の抗菌作用を示していると考えられ、一方 Penicillin の感受性における NIHJ による測定は、略々 Kanamycin の血中濃度を示し、Kanamycin の感受性における COOK の場合も略々 Pc の血中濃度を示していると考えられ、それらの血中濃度は、従来発表された Kanamycin や Penicillin の血中濃度と略同一の傾向を示している。いずれにしても Kanamycin や Penicillin 単独の血中濃度より合剤の血中濃度が高い値を示している。注射後 2 時間では 10 mcg/cc 以上の濃度を示し、以後漸減するが、12 時間後でも 1 mcg/cc 以上の濃度があり、24 時間後には消失した。

以上のことを今少し確かめる意味で、やはり 209 P, NIHJ, COOK を用いて、同じ重層法により Kanamycin, Penicillin 及び合剤の倍数稀釈液を作り、それぞれの菌

の発育の阻止状態を検討すると、209 P の場合は Kanamycin, Penicillin 単独の場合に較べて、合剤の方がいずれの稀釈段階でも阻止帯が強度であることが判つた。

大腸菌 NIHJ の場合も、同様に合剤の方が阻止帯が長くなっている。

COOK の場合も略々同様に合剤の方が阻止帯が強く出る様に見られるが、0.025 mcg/cc 以下では Pc 単独の方が阻止帯が強くなる傾向がみられた。

次に Kanamycin と Penicillin を種々の割合で混合稀釈して、この稀釈液について種々の菌株を用いて、菌の発育状態をみた。先ず 209 P, COOK, NIHJ についていずれも協力作用があると考えられた。

Kanamycin 1,000 mcg/cc 耐性の大腸菌についても、Kanamycin 1,000 mcg/cc 以下 Penicillin の存在において、菌の発育は阻止されている。同様に Pc 10 mcg/cc 耐性の 209 p においても、Kanamycin の存在で菌の発育は阻止されている。次に葡萄球菌は葡萄球菌肺炎の乳児の咽頭より分離した菌であるが、Pc には 10 mcg/cc の耐性を示し、その他クロラムフェニコール、テトラサイクリンにも耐性を示し、Kanamycin には 0.5 mcg/cc の感受性を示して居り、Kanamycin と Penicillin の合剤が臨床的に有効であつた症例である。

さて、上気感染症の咽頭より分離した菌について、夫夫 Kanamycin と Penicillin の感受性をしらべると、コアグラゼ陽性葡萄球菌 19 株中 3 株、溶連菌 15 株中 3 株、肺炎球菌 20 株中 4 株、インフルエンザ菌 20 株中 5 株と、かなり多数の菌が、Kanamycin 又は Penicillin 単独では効果がないことが判るが、これらの菌について合剤の効果が期待される。

臨床効果については、各種適応疾患について、咽頭細菌を検索してあるが、溶連菌については 4 例中 1 例に無効、葡萄球菌については 22 例中 3 例に無効、肺炎球菌では無効例なく、インフルエンザ菌では 6 例中 2 例に無効とあるが、全体として 110 例中、有効 81 例、有効率 73.6 % となつて居り、従来の私達の Kanamycin 単独使用による有効率 66.4 % の臨床成績より推計学的に優位の差を以つて、よくなつて居る。尚、問題となる様な副作用はなかつた。

(47) 産婦人科領域に於ける Kanamycin の応用

藤井吉助・張 南薫・太田為雄

昭和医大産婦人科教室

Kanamycin (以下、KM) の血中濃度及び乳汁中濃度、

腔分泌液中濃度を枯草菌 PCI 219 株を用い、濾紙法によつて測定した。

1. KM 500 mg 1 回内服後の血中濃度は 4 例平均で 1 時間 2.05~3.03 mcg/ml, 3 時間目 2.15~2.50 mcg/ml, 5 時間目 1.68~2.55 mcg/ml, 7 時間目 1.42~2.08 mcg/ml であつた。この結果、内服によつても、血中濃度の上昇を認め、胃腸管より可なり早く吸収される事が判つた。

2. 乳汁中濃度は 4 例について 1 回 500 mg 内服後検討し、1 時間目 0.60 mcg/ml, 3 時間目 0.71 mcg/ml, 5 時間目 0.28 mcg/ml, 7 時間目 0.22 mcg/ml であつて乳汁中にも移行し得るものであることを認め、その値は概ね血中濃度の 1/3~1/7 であることが判つた。

3. 腔分泌液への KM の移行状況を KM 500 mg 内服後 3 時間及び 6 時間目について腔分泌物を濾紙に吸着せしめ測定したが抗菌価は痕跡程度で確実な抗菌価の移行を証明するに至つていない。

4. 黄色ブ菌性乳腺炎 3 例、黄色ブ菌性術創感染症 1 例、黄色ブ菌性産褥熱 2 例、流産後内膜炎 1 例、大腸菌性腎盂炎 1 例、大腸菌性膀胱炎 3 例、計 11 例に KM、及び KM と TC の合剤を使用した。乳腺炎 3 例中 1 例は切開排膿し、2 例は KM 使用のみで下熱せず KM, TC によつて下熱治癒せしめ効果を認めた。産褥熱の 2 例は最初 KM により下熱せしめ得ず KM, TC によつて初めて下熱治癒せしめ得た。術創感染症は KM によつて治癒せしめ得た。以上 6 例はいずれも黄色ブ菌感染症でその感受性はいずれも EM に最も好い感性を示し、次いで TC, KM に感性を示した。腎盂炎の 1 例は、KM によつて下熱せず長期間使用後、SM に変更して軽快した。膀胱炎の 3 例はいずれも Sulfa 剤耐性の大腸菌感染で、KM により好い治療効果を収めることができた。副作用は認めなかつた。

(48) Kanamycin の内服並びに注腸に関する研究

内村 良二・中 沢 進

岩田 正昭・村山 義治

昭和医大小児科

新井 蔵吉

昭和医大中央検査所

曾根田 晃

昭和医大薬理学

Kanamycin の内服並びに、注腸後の吸収に関する研究報告は、現在迄に少い様であるので此の点について、

私達が行なつて来た成績について報告する。

定量法は、枯草菌 PCI 219 株を使用し、濾紙寒天平板法によつて行なつた。

先ず家兎に、100 mg/kg の Kanamycin を内服せしめ、血液並びに諸臓器、即ち肺、肝、胃、脾、副腎、腎、小腸、大腸への移行濃度について検討した所、血中濃度は各時間共に成熟群の濃度が、幼若群の濃度より高濃度であり、又腸壁やその他の臓器への移行濃度も、成熟群が幼若群より高濃度であつた。又 500 mg/kg を内服せしめた場合にも、100 mg と同様の結果を得、且成熟群が幼若群より移行度が高かつた。

次に小児に 1 回量 2 g 及び 3 g を内服せしめた時の血中濃度の消長は、2 g 内服時には、血中には証明出来なかつたが、尿中には明らかに排泄が認められた。又 3 g 内服時には、血中尿中共に証明出来た。

以上の成績から、使用量を多くすれば、内服によつても Kanamycin は諸臓器並びに血中に移行するものと考えられる。

次に Kanamycin 1 日 1 mg, 2 日間、計 2 mg をマウスに内服させた時の糞便中の細菌変動であるが、投与前においては、大腸菌、葡萄菌が存在して居たが、投与第 1 日目において、葡萄菌は消失し、大腸菌及び腸球菌は減少し、第 2、第 3 日目は何れも陰性となり、第 4 日目に再び大腸菌、腸球菌を認めたが、第 5 日目に至るも葡萄菌は証明出来なかつた。

次に各種小児下痢症に使用した成績、即ち下痢症の種類としては、感冒性乳児下痢症、感冒性小児下痢症、大腸炎、細菌性赤痢、葡萄菌性乳児下痢症の 5 種 23 例であり、その他 Penicillin 無効であつた腺窩性扁桃腺炎 3 例も治療した。

使用量は 50~100 mg/kg を 1 日 3~6 回に分服、使用日数 2~7 日間、使用総量 800~6,000 mg であつた。

効果は、臨床的にみて著効 1 例、有効 14 例、稍々有効 1 例で、無効例は無かつた。

副作用は、認めるべきものは無かつた。

次に Kanamycin 注腸後における吸収状況を血中濃度の消長から検討すると、250 mg/kg を幼若並びに、成熟家兎に注腸した場合、大腸からも良く吸収される事で判つた。猶此の際には、内服時とは反対に幼若群の吸収が成熟群よりも良いと言う結果を得た。

次に Kanamycin の注腸と牛胆汁を併用した場合に吸収に如何に影響があるかを検討してみた。即ち牛胆汁の 1.0 cc/kg 迄を併用した所併用時には Kanamycin 単独使用時より吸収が増強された。又併用時においても幼若群の方が成熟群に比して、高濃度を示していた。

抱水クロラルを併用した時も、牛胆汁の時と同様の

結果を得た。

私達は、現在迄に 15 種の併用物質について Kanamycin 注腸後の吸収について検討した所、ウレタン、抱水クロラル、の外各種胆汁、胆汁酸には著明な増強がみられ、グルコサミン、ヘキサメタリン酸ソーダ、葡萄糖、尿素、スプレーゼ、にはわずかに吸収増加を認めた。

以上、Kanamycin は使用量の如何によつては内服、注腸によつて良く吸収されると思われる。

(49) Kanamycin 点眼水について

三国政吉・寒河江一雄・大石正夫

新潟大学眼科教室

抗生物質を点眼水として眼局所に応用する場合には、まず抗菌力のすぐれていなければならないことは言うまでもないが、そのほか溶解度も高くなければならないし更に溶液の pH や安定度、点眼による眼局所障害度の有無強弱等が臨床使用上の価値決定に対して重要条件となる。

Kanamycin (KM) はグラム陽性菌、陰性菌及び抗酸性菌に対し強力な発育阻止並に感染防禦効果を発揮する新抗生剤であるが、水に易溶性の上安定度も高いといわれるので点眼水としての用途が十分考えられる。

私共は眼領域に於ける KM の応用に就き只今いろいろ研究中であるが、今回はこれを点眼水として用いるに際しての基礎的実験の 2, 3 とこれを用いた場合の臨床効果に就て述べてみたいと思う。

まず KM の抗菌力に就き眼領域の細菌感染症の起炎菌として日常多いもの 8 菌種に対する感受性に就て実験した。

用いた溶媒は蒸留水、生理的食塩水、硼酸硼砂混合液の 3 種でこれらにより 1 % KM 溶液を調製し pH 6.7, 7.2 及び 7.6 の 3 段階の水素イオン濃度に於て最小発育阻止濃度を測定した成績は以下の如くである。

注目されることは KM の抗菌力は菌種菌株により相異なることのほか pH により異なることで、pH 6.7 の場合に較べ pH 7.2 のものの抗菌力は甚だしく強いが pH 7.6 の場合の抗菌力は更に強くなつて pH 6.7 の場合の数倍ないし数十倍も強くなつてゐる。

そして pH 7.2 の時の最小発育阻止濃度は KOCH-WEEKS 菌 5~80 mcg/cc, MORAX-AXENFELD 菌 0.156~1.25 mcg/cc, 肺炎球菌 10~50 mcg/cc, デフテリー菌 0.625~2.5 mcg/cc, 淋菌 40 mcg/cc, レンサ球菌 10~80 mcg/cc, ブドウ球菌 1.25~10 mcg/cc, 緑膿菌 50~>100 mcg/cc で、これらの成績は教室既発表の NM のそれらに勝り SM に略々匹敵するものであつた。そ

うして pH 7.6 の成績では SM にも優るものであることから溶媒としては pH の高いものを用いるがよいことが分つた。

次に pH の相異による安定度に就て比較実験を行なつた。前述の 3 種の溶媒を用いて pH 6.73~7.6 の範囲で種々の溶液を作製しこれらを氷室 (10°C)、室温 (20~25°C) 及び孵卵器 (37°C) の 3 か所に放置して 60 日間に亘り力価の推移を検査した。

すべての溶液に於て抗菌力には全く変化は認められなかつたので KM は溶液として用い極めて安定の抗生物質であることが確かめられた。

最後に点眼時に於ける刺激性に就て同様蒸留水、生理的食塩水、及び硼酸硼砂混合液で pH 6.7, 7.2 及び 7.6 の 0.5 % KM 溶液を作製して家兎眼及び人眼に点眼実験したが何れにおいても刺激は全く認められなかつた。

以上によつて KM は蒸留水、生理的食塩水、硼酸硼砂混合液の何れを用いて溶液を作つてもよいわけであるが、多少でも抗菌力が強くなる点から硼酸硼砂混合液により pH を 7.2 又は 7.6 とする方がよいと思う。

pH 7.2 の 0.5 % KM 硼酸硼砂混合液による 2, 3 前眼部細菌感染症に対する効果は以下の如くである。

肺炎球菌性の急性結膜炎、慢性涙囊炎、M-A 菌性の眼角膜結膜炎、M-A 菌レンサ球菌及びブドウ球菌による亜急性結膜炎、ブドウ球菌による睫毛性潰瘍性眼縁炎等には 1 日 3~4 回点眼により、3~7 日で菌は消失し臨床症状は 4~12 日で軽快しており、これら疾患に対し有効に作用することが知られた。

然し流行性角結膜炎やトラコーマに対しては無効で、流行性角結膜炎においては点状表層角膜炎の発生も防止し得ないしトラコーマに対しては 1 日 3 回点眼により 6 週間効果を観察してみたが殆んど見るべき効果は認められなかつた。

以上の実験中点眼による刺激は無論、アレルギー反応等の副作用は 1 例にも見られなかつた。

以上により、KM は点眼水として用いて抗菌力が強く安定度が高く刺激がないほかアレルギー反応も見られないこと及び前眼部細菌性感染症に対して甚だ有効のことから、点眼水としても利用価値の高い抗生物質と考える。

(50) Sigmamycin の眼科的応用

三国政吉・石田恒雄・小林茂孝

新潟大眼科

いくつかの抗生物質を併用することにより単に混合感染や菌不明の感染症治療に適するのみならず、各単独使

用時より少量で優れた治療効果が期待され、従つて副作用の起ることも少く、尚耐性も上昇し難い等のことが考えられていることは既に周知のところである。

Chas. Pfizer 社で作られた Sigmamycin (SgM) もこの様な目的をもつた併用剤の 1 つで Tetracycl (TC) 67%, Oleandomycin (OLM) 33% の割合に混合されている。

この様な固定した組合せの混合剤使用の当否に就ては尚若干の異論なしとしないところであるが、ENGLISH 等によれば TC と OLM のこの割合の併用は耐性上昇を著しく遅らせるうゑに、併用による協力作用で抗菌力が著しく増強されると言われ、既に多方面に亘つて臨床応用され種々の感染症に優れた治効が報告されている。然し眼科領域よりの報告は未だあまりみられないので今回私共は本剤の眼領域に於ける臨床応用上の基礎として細菌学的な 2, 3 の実験を行ない更に種々の眼感染症に使用実験してみたのでその成績に就てここに報告するものである。

眼領域に日常多くみられる細菌 8 菌種 35 株に就て濾紙を用いる寒天平板希釈法により SgM 感受性を測定したが、KOCH-WEEKS 菌、MORAX-AXENFELD 菌、肺炎球菌、デフテリー菌、淋菌、連鎖球菌及びブドウ球菌等は 0.1~2.5 mcg/cc の範囲で何れも感受性は高く、緑膿菌のみは 100 mcg/cc で低い感受性であつた。

これを TC 及び OLM 夫々単独使用時の成績と比較して SgM に於ける併用効果をみたところ KOCH-WEEKS 菌の 3 株に明かな協力作用がみられたが他は何れも菌株により相加又は無影響の成績である。

次に化膿性外眼部疾患患者から分離した黄色ブドウ球菌 119 の SgM 感受性を測定し他種抗生物質感受性と比較してみた。119 株の中 117 株は 1~数種の抗生物質に耐性を示したが、SgM に対しては 117 株 (98.4%) が 0.13~3.13 mcg/cc で感受性はよく、そうして TC と OLM のどちらか一方に耐性の株も高感受性であつたが、両剤に同時に耐性の 2 株のみは SgM 感受性も低い成績であつた。

これらブドウ球菌に就て併用効果をみてみたところ、19 株 (16%) が協力であつたが他はすべて相加又は無影響となり SgM に於ける併用効果は同一菌種でも菌株により相違することが知られた。そうして併用効果が抗生物質耐性菌によいか感受性菌に著明であるとか言う様なことはなく、併用効果と感受性の間に特別な関係はみられなかつた。然し何れの場合にも拮抗は 1 株もみられなかつた。

SgM に対する耐性獲得状況を *in vitro* で実験したが TC 及び OLM 単独時に較べて SgM の耐性上昇は

甚だ遅延することが知られた。従つて感受性の面では併用効果は必ずしも ENGLISH などの言うように大きくないとしても耐性獲得が甚だしく遅延せしめられると言うことは本剤の臨床使用上甚だ有利な点と考える。

最後に SgM の 250 mg 含有カプセルを用い 0.5% ワゼリン軟膏を作製しこれを 1 日 1~2 回点眼して種々の外眼部感染症 69 例に使用実験した成績に就て述べた。

肺炎球菌性急性結膜炎並びに慢性涙囊炎、ブドウ球菌を証明した急性結膜炎並びに急性涙囊炎、M-A 菌、連鎖球菌等のみられた亜急性結膜炎並びに眼角眼瞼結膜炎、ブドウ球菌性睫毛性潰瘍性眼瞼縁炎等の細菌感染性外眼部疾患 28 例に用いたところ何れも 1~7 日で菌消失し、3~10 日で治癒しており、SgM 軟膏は細菌感染性外眼部疾患に著効をみたものである。

アデノウイルス感染による流行性角結膜炎 12 例の成績では点状表層角膜炎の発生を予防出来ず本疾患に対しては無効と考えてよいと思う。

2~48 才のトラコーマ患者 29 例に 1 日 1 回点眼を 4 週間使用した成績では、治癒率 44.8%, 軽快 44.8%, 不変 10.4%, 悪化なしの成績で、SgM 軟膏はトラコーマ治療薬として十分実用価値があると考えてよいと思う。

尚これら 69 例の経験では使用全例に刺戟、アレルギー反応その他の副作用と思われるものは全くみられなかつた。

(51) スピラマイシンの使用経験

北本 治・滝上 正・高山久郎

深谷一太・鈴木重任・野村孝義

東京大学伝染病研究所附属病院

スピラマイシンは *St. ambofaciens* から分離された新しい抗生物質で、1954 年フランスの PINNERT-SINDICO らにより発表されたものである。其の後各国で基礎的並びに臨床的実験が行なわれ、一般的特性は Erythromycin や Carbomycin などの一連の抗生物質と似ており、主としてグラム陽性球菌感染に対して有効なことが示された。我々も Spiramycin について 2, 3 の基礎的実験及び臨床的観察を行なつたので、ここに報告した。

実験成績

Spiramycin の安定度を調べ、pH 8.0 の Buffer 液に Spiramycin 及び Erythromycin を 100 mcg/cc の濃度に溶かし、その 5 cc 宛、小試験管内に室温に放置して、2 日、5 日、7 日、14 日、21 日、28 日及び 35 日後の抗菌力の低下状態を示す。

Spiramycin も Erthyromycin も pH 8 では可成り安

定であるが、Spiramycin は 35 日後も殆ど抗菌力の低下を示さないのに反し、Erythromycin は約 10% の低下を示した。この成績は被検菌にブドウ球菌 (209 P) を用いても *Bac. subtilis* を用いても 略同様の成績をえた。

人工胃液 (pH 1.5) 中に於ける安定性を検討したものであるが、Spiramycin は 3 時間位まで 100%, 10 時間後でも 47% の抗菌力を持っていたに拘らず、Erythromycin は溶解と同時に急激な抗菌力低下を認め、10 分後既に 2.8% に低下した。

以上の実験から、Spiramycin は Erythromycin に比しより安定であることがうかがわれた。

経口投与に於ける Spiramycin の血中濃度を検べたもので、我々が使用したのは Entero-coating していない乳糖を入れた錠剤であるが、A, B, C, 3 名の健康人に 1.5 g 1 回経口投与した時の血中濃度及び 1 g づつ 8 時間毎、3 回投与した疾患の血中濃度は、1 回投与では 2~5 時間後最高 1.6~3.8 mcg/cc に達している。又 3 回の 8 時間毎投与では、その血中濃度の漸次増加してゆく過程が認められ 18 時間後最高 4 mcg/cc の値をえた。

次に、各種抗生物質に相当耐性を持つブドウ球菌に対する Spiramycin の抵抗性を示した。測定方法は腸内細菌研究班考案の赤痢菌の抗生物質耐性測定用の寒天平板法によった。スピラマイシンは EM 耐性が 100 mcg/cc の菌に対してやや交叉耐性が認められたが、他の抗生物質とは全く交叉耐性が認められず、すべて感受性であった。

臨床成績

我々の臨床実験は猩紅熱 13 例、デフテリー 3 例、諸感染症 12 例で、猩紅熱 13 例の結果を PC-V 錠、油性 PC 注射の各例と比較した成績を示す。

Spiramycin は 1 日量 50~70 mg/kg, 投与期間 5~7 日とした場合、全例に於いて、猩紅熱の諸症状は好転し、菌の消失が認められた。各抗種生物質使用により一旦解熱して臨床症状も軽快後再び発熱、アンギーナ、発疹、溶連菌の証明などをみるものを一括して再発とすると、再発率は油性 PC 筋注 3 日以内の群では 53.3%, PC-V 錠投与 26.3%, PC 筋注 4 日以上群では 8.5% であったが、Spiramycin 群には再発例はなかった。腎炎発症例も PC 筋注 4 日以上群に次いで少なかったが、菌消失までの期間、解熱までの期間、発疹消失までの期間等では他剤治療群と大差は認められなかった。

Diphtherie 治療群は少数であり、Erythromycin 治療群と比較してみた。治療血清の併用を余儀なくされたので完全とは言えないが EM と略同様の治療成績を上

げたものと考えられた。尚例数を増して比較検討する積りである。

他の諸感染症としては、肺炎ブドウ球菌感染のある気管支拡張症、リケツチャ症等に著効を示し、肺膿瘍、胆嚢炎等に或る程度の効果を認めた。

なお副作用については 1 例に於いて Sp 使用中紫斑を生じたものがあるが、Sp の副作用かどうかは今後の経験にまつて決定したい。

これら著効を示した個々の例を示すと、肺膿瘍での陰影改善、肺炎における肺陰影の消失、気管支拡張症に於ける喀痰の減少、リケツチャ症に於ける解熱効果は顕著なものと言える。

以上の実験から Spiramycin は 1) 同系統の Erythromycin に比し安定なこと、2) 治療量にて充分な血中濃度の得られること、3) 現在に於いてはブドウ球菌は Spiramycin に対して略感受性を示すこと、但し EM との交叉耐性の予測されること、4) 臨床的には EM などと同様グラム陽性球菌感染症や、リケツチャ症に有効なことが明かになった。

(52) ペニシリン・アレルギーの診断

とその予防

坪井 尚・江口昭二・中野 進

九州大学医学部皮膚科教室(主任 樋口教授)

ペニシリン・アレルギーの完全な予防は、現在の段階においてはきわめて困難な問題であるが、一応つぎのごとき方針をもつてのぞむことが妥当であると考ええる。

A) べ過敏性獲得の予防

B) ペ・アレルギー患者にたいしてべを投与する場合発生する副作用の予防

1) べ過敏症患者の発見(診断)

i) 問診

ii) ペ皮膚反応

iii) 口内錠テスト、点眼試験

2) べ過敏症患者に予防的薬剤を投与してべを使用する。

まずべ過敏性獲得にたいする予防という問題は、いかなる機構によつてべにたいする過敏性が発現するかということが解決されていない現在において、その解決は困難である。したがつて、ペ・アレルギーの予防という問題に関しては、前述した B の場合すなわちペ・アレルギー患者にたいしてべを投与した場合発生する副作用の予防が重要な意味をもつてくる。そのためにまず必要なのはペ・アレルギー患者の発見、すなわち診断である。ペ・アレルギーの診断法として従来種々の方法がころ

みられてきたが、操作が簡単で比較的信頼度のおけるのが皮膚反応である。皮膚反応もその投与方法、もちうべきペニシリンの種類あるいは濃度に関して諸説があるが、われわれはふつう治療にもちうる濃度のペニシリンをもちいて単刺法をこころみ、必要に応じて 2,000 u/cc の水性ペニシリンをもちいて皮内注射をこころみている。結果の判定に関しては詳述することを避けるが、紅斑の大きさ以外に搔痒感あるいは偽足形成の有無に注意する必要がある。過敏性の高度な患者においては、搔痒感が高度で偽足形成をみる場合が多い。ペニシリンにたいする過敏性がきわめて高度な患者、たとえば単刺法によつてもショックを起すごとき患者にたいしては、いかなる予防的薬剤をもちいてもペニシリン投与による副作用を阻止することは困難で、このような症例にたいしてはペニシリンの投与をさしひかえる必要がある。

過敏性の比較的低い症例にたいしては、予防的薬剤を併用すればある程度副作用を予防することができる。この予防的薬剤としているものが適当であるかということを見るために、クロール・トリメトンほか 10 種の薬剤をもちいて臨床実験および動物実験をおこなつた。臨床実験としては、ペニシリン過敏症患者数名をえらびこれにクロールトリメトン以下の各薬剤を投与した後、一定の間隔でペニシリンによる単刺法をこころみ、紅斑面積の変動により効果を判定した。その結果もつとも効果的であつたのはクロールトリメトンで、本剤 5 mg を静注した場合、20 分後の紅斑面積は投与前の約 1/100 程度となつている。すなわち、これら予防的薬剤が最大の効果を發揮するには投与後一定の時間を必要とし、ペニシリン投与一定時間前にこれらの薬剤を投与する必要がある。つぎに動物実験としては、ペニシリンによつて感作したモルモットをもちい、クロールトリメトンで前処置をしたものとし、それにそれぞれペニシリンを投与した場合、腸管運動の変動に差があるか否かをみたが、クロール・トリメトンにより前処置をおこなつたモルモットは、ペニシリン投与に際して腸管運動の亢進をしめすものがほとんどない。この点からみてもクロール・トリメトンのある程度の予防効果は肯定がきる。このほか、レスタミン・コーワ、クロールプロマジン、コーチゾン、イブシロンもある程度の予防的効果をしめたが、要はこれらの薬剤をペニシリンと同時に投与することなく、一定時間前に投与しておくことが肝要である。

〔誌上発表〕

(53) モルモットによる Penicillin Shock に関する薬理学的研究

戸木田菊次・中村直義・山田光雄

関 一子・磯野千冬

東邦大学医学部薬理学教室

さきに教室ではマウスを用いて副腎機能異常亢進の時は Penicillin (P) に対する感受性が亢進し Procaine-P の場合、LD が 1/4 に強化することを報告して、血中に於ける副腎ホルモンの過剰が P shock の 1 要因であろうことを推定した。体内の副腎ホルモンの量や性質は動物の種差によつて異なることは当然であり、ここにモルモットによる P shock について報告する。

マウスやラットは P を毎日筋注したのでは特別の変化は見られないが、モルモットの場合は Procaine-P, PGK, PG Nat 何れを用いても毎日 5,000—1 万 u, 筋注する時は、5—10—15 日の間に 100% 死亡する (45/46 死亡)。又種々の P 誘導体 (Benzyl-penicilloic acid, Benzyl-penicillenic acid, Desthiobenzyl penicillin) を用いても死亡する (13/13 死)。100°C, 30 分煮沸せるものも同様である (5/5)。体重の減少、立毛、衰弱等が見られ特殊の痙攣等は見られない。これに反して塩酸 Procaine 4 mg/100 g (1 万単位相当) の連日筋注、又は Streptomycin の連日筋注は 1 カ月以上連日投与しても死亡しないで体重は増加する。

この P 死亡を救助する目的と、その機構を解明する目的で種々の遮断剤やホルモン等 (Cortison, Parotin, Hydergin, Tropin, Chlorpromazin, Hiberua, Calcium 剤, Procaine amide, Glucuronsaure) を前処置或は同時投与したが、現在の処ではこれを救助することは不可能であつた (50/50 死亡)。

卵白前処置モルモットは P 死亡を促進される。2—3 日以内に死亡する例がしばしば見られた (29/29 死)。卵白筋注だけではモルモットは死亡しないのみか体重は増加する。

副腎を片側だけ摘除せるモルモットは、摘除後 1—2 日の間に P 筋注を開始する時は約半数に死亡が見られるが (5/11) 副摘後 1 週間後に P 筋注を開始する時は殆んど全例 (7/8 生) 20 日以上生存した。片側副摘後 15 日経過せるモルモットは 2/5 の死亡が見られた。更に片側副摘後副腎ホルモンを連日投与し乍ら P を連日筋注する時は殆んど全例死亡した (5/6 死)。

1 回筋注でも死亡する例がしばしば見られるので感作の問題は明確に証明することは出来なかつた。