

加えた成績について報告した。21 例中著効 8 例、有効 9 例、無効 4 例で、有効率 81% であった。これを前回の報告例を総合してみると、67 例中、著効 32 例、有効 19 例、無効 16 例で、有効率 76% であった。これを病型についてみると、頑癬 83%、斑状小水疱状白癬 77% で、足部白癬を、汗疱状白癬と趾間白癬に区別してみると、前者では 59% であるのに対して、後者では 85% という優れた効果をあげることができた。しかも、後者に対する使用は、比較的乾燥しているもの、湿潤しているもの、何れに対しても同様に、無選択的に行なつたものであった。汗疱状白癬は、これを乾燥型と湿潤型にわけてみると、前者 (63%) に対する効果が、後者 (56%) に対するそれよりすぐれていた。

副作用としては、4 例に軽度の刺激症状がみられたに過ぎなかつた。うち、3 例は足部白癬の湿潤型であった。しかし、湿潤型に直接これを用いても、刺激症状をみるのが少ないことは、本剤の特長と考えられる。

更に、最近の 21 例について——何れも検鏡的に菌陽性——みると、治療日数は 10~30 日の間であるが、著効をみたものでは 2~3 週間のものが多かつた。これらの効果をみたものにつき、治療開始 16~45 日目に病巣皮表を検鏡してみると、13 例中 4 例に尚菌が証明された。これを効果の程度と対比してみると、うち著効 1 例、有効 3 例で、前者は頑癬、後者は何れも趾間白癬であつた。この事實は、先に、安田、増田 (臨皮泌 16:1136, 昭 32) が遠隔成績をみると、著効例では再発をみるのが少ない (25%) が、有効例では 47.9%、即ち、半数近く再発をみたことと、よく一致しているように思われる。即ち、著効例 7 例中 1 例に菌陽性のものがみられたのに対して、有効例 6 例中 3 例にこれが認められた。

### (65) パリオチン液の臨床実験成績

小堀辰治・鳴海淳郎・太田逸郎

東京通信病院皮膚科

我々は、新抗生物質パリオチン液を、最近外来を訪れた、2、3 の皮膚糸状菌症に試用し、かなりの効果がみられたので、その臨床成績について報告する。

#### 臨床成績

被検者は、汗疱状白癬 22 例、頑癬 5 例、斑状小水疱状白癬 4 例と計 31 例について試用し、全症例 31 例に対する有効率は 31 例中 28 例 91% であった。

尚、治療判定規準は

- 1) 著効 臨床所見の殆んど及び全く消失したもの。
- 2) 有効 臨床所見の著しい改善が認められ、自、他覚的症狀の順次消退の明らかなものとし、終には治療の

必要の殆んど認められ難くなつたもの。

3) 稍有効 明らかに病巣の改善が自覚的、他覚的に認められたが、判定に際し尚若干の残存症狀の懸念せられるもの。

4) 無効 臨床的に全く病巣部に対する効果の認められないもの。

とした。

有効率を各疾患別に検討すると、

1) 汗疱状白癬では 22 例中

著効 3 (13%)、有効 6 (24%)、稍有効 10 (50%)、無効 3 (13%) で、有効率は稍有効も入れると 22 例中 19 例 (87%) であった。

2) 頑癬では、5 例中

著効 2 (40%)、有効 1 (20%)、稍有効 2 (40%)、無効 0、で有効率は 5 例中 5 例 (100%)。

3) 斑状小水疱状白癬 4 例中

著効 2 (50%)、有効 1 (25%)、稍有効 1 (25%)、無効 0 で、有効率は 4 例中 4 例とこれも 100% である。

次に、パリオチン液に対する白癬の有効率と治療日数との関係を見るため、各疾患について、1 週後、2 週後、3 週後の各時期に於ける有効率を比較検討した。

1) 1 W 後の 31 例より

著効 0、有効 9 (29%)、稍有効 17 (54%)、無効 5 (17%)、と 1 W 後では稍有効が一番多く、

2) 2 W 後の 27 例より

著効 4 (14%)、有効 10 (39%)、稍有効 11 (40%)、無効 2 (7%)、と著効、有効が目立つて多くなり、

3) 3 W 後の 12 例より

著効 4 (33%)、有効 3 (25%)、稍有効 3 (25%)、無効 2 (12%)、と著効率がより高くなつて来た。

1) 著効例のみを見ると、

1 W 後は 0%、2 W 後 14%、3 W 後 33% と著明に上昇が見られ、

2) 著効、有効例を合せると

1 W 後は 29%、2 W 後 53%、3 W 後 58% と 2 W 後より著明な上昇を見た。

尚、我々の治験 31 例からは、副作用は全然認められなかつた。

#### 結語

1) 以上の如く我々は、汗疱状白癬 22 例、頑癬 5 例、斑状小水疱状白癬 4 例、計 31 例について、パリオチン液を試用し、その臨床実験成績について比較検討した結果、その有効率は汗疱状白癬では 22 例中 19 例 87%、頑癬では 5 例中 5 例 100%、斑状小水疱状白癬では 4 例中 4 例 100% と言う極めて優れた有効率が得られた。

2) 又有効率と治療日数を比較検討した結果、バリオチン液の使用効果は2W間より3W間又はそれ以上継続することが望ましいと思われる。

3) 以上を総合すると、本剤は刺激性が少なく、副作用もなく、優れた抗白癬剤の1つであると考えらる。

### (66) バリオチン・チンキの白癬にたいする効果

樋口謙太郎・占部治邦  
坪井 尚・植松一男

九大皮膚科

われわれが行なつたバリオチンの試験管内静菌試験は猩紅色菌 1 u/cc, 石膏様菌 2 u/cc, 鼠径表皮菌 1 u/cc でその発育を阻止しているが, *C. albicans* にたいしては 16 u/cc でも発育抑制が認められなかつた。

動物実験による治療効果は科研法に準じて行なつたが、その結果は治癒率 2/10 であり、トリコマイシンの 14% に近く、有機水銀化合物の 78~89% に比して劣る。

臨床成績は汗疱状白癬 22 例、頑癬 8 例、小水疱斑状白癬 3 例、癬風 2 例、計 35 例について調査した。やや有効と考えられる症例を含めて有効率を算出すると、汗疱状白癬 77%、頑癬 75%、小水泡斑状白癬 100%、癬風 0% であり、全般的にみれば有効率 74% となるが、臨床症状の好転に較べて菌消失時期がおそく、その治療効果はわれわれが現在最も信頼する有機水銀製剤を凌駕するものではない。なお汗疱状白癬の 1 例に皮膚炎を認めた。

### (67) バリオチンの臨床実験

谷奥喜平・齋田泰彦・小沢利治

信大皮泌尿科

我々は本邦で発見された抗糸状菌性の抗生剤である Variotin について少しく実験および臨床データを集めて、その最終結果は未だ出ていないが現在迄の成績をまとめてみた。

発育阻止試験で使用菌種は全部順天堂医大皮膚科よりゆずり受けたものである。培地は SABOURAUD の Glucose bouillono 試験管内静菌試験は、*Candida* には余り効果は認められないが糸状菌については良好な結果を得た。また培地に 10% 血清の場合の抗菌力の変動をみたが *Trichophyton asteroides* と *Candida albicans* での実験では *T. asteroides* で 4 倍の濃度まで阻止が減つたが血清の発育促進物質である点より血清蛋白と Variotin

の結合による不活性化については断言は出来ないが不活性化はみられない様である。

感受性試験について。使用薬剤は特別選んだわけではなく手元にあつた薬剤 3 種と比較してみた。拡散は 37° 1 時間方法は孔平板法により、孔の直径は 6 mm で spray method と streak method で行なつた。菌量は前記の稀釈したものを用いた。上のシャーレが *C. albicans*, 下の左が *C. parakrusei* で右が *C. krusei* である。

### 結 語

基礎実験では、

1. 発育阻止試験は今までの報告者の数値に凡そ一致した。即ち *Candida* には効菌力は弱く糸状菌には強い抗菌値を示した。

2. 感受性試験でも同様な結果であつた。

3. *Candida albicans* の発育曲線と呼吸についての試験では（之は *Candida* を被験菌として芳しくないのであるが実験の都合上 *C. albicans* を使用した）血清蛋白の結合による不活性化の程度を調べるつもりであつたが判然としなかつた。

4. 動物実験の成績は 10/10 の培養陽性をみた。

臨床データは液剤で 79.1% の有効率であり軟膏で 58.8% の成績であつた。両者の比較は薬剤の入手が同時でなかつたため同一症例で比較できなかつた。現在使われている抗糸状菌剤の中では上の部に位すると思う。

*C. albicans* の発育曲線を比濁によつて調べた。それに Variotin 13.3 u/cc と 26.6 u/cc を 12 時間目に培地に入れてその曲線を見、また同時に血清を加えた例をみたが血清蛋白による抗菌力の影響は判然としない。

*C. albicans* の呼吸に及ぼす影響について WARBURG 検圧計でその O<sub>2</sub> 消費量を測定した。菌液は SABOURAUD 寒天斜面に 37°C 48 時間培養のもの 10 cc の 1.25% Glucose 磷酸緩衝液 (pH 6.5) に浮遊させたもの 0.5 cc を用いた。温度 37° 5' 10 u/cc で 80~85%, 20 u/cc で 65~70%, 50 u/cc で 25~30%, 100 u/cc で 5~10% の O<sub>2</sub> 消費の減少を対照に比してみた。しかし溶媒そのものについては (75% Alcohol+ETA 1 万倍) その 8 倍液で 55~60%, 40 倍液で 90~95% の減少をみた。

血清は人血清で最終濃度が 10% になる様に予めバリオチン液と混合して 37° の振盪器で 1 時間振盪してから調べた。それによると少しく一見効力の低下がある如く思われるが *Candida* の発育促進物質の血清の不活性化は断言できない。10 u/cc で 80~85%, 30 u/cc 75~80%, 80 u/cc で 45~50% である。

判定基準は、

著 効一治癒または殆んど症状の消失をみる

有 効一症状の著明な改善を来した例

稍有効一症状の軽度の好転をみた例、また著明な改善をみたがしばらくして増悪した例も之に含む

無効一

成績は表(略)の通りで著効、有効を有効率としてみると79.1%である。

パリオチン軟膏の成績は、例数が少ないのであるが有効率は58.8%で頭部白癬2例が入っているため有効率の数字は少なくなっている。

## (68) パリオチン液による皮膚真菌症の治療

小野塚 俊・芝木 秀臣

北海道大学医学部皮膚科教室

(主任 三浦祐晶教授)

私共は、此度 *Paecilomyces varioti* BAINIER var. *antibioticus* から産出されたパリオチンのアルコール溶液を臨床的に使用し見るべき効果を得たので報告する。

使用した薬剤は、1cc 中、パリオチン 800 単位、塩化ベンザルコニウム 1mg、サルチリ酸メチル 0.05 cc、プロピレングリコール 0.2 cc、75% アルコール 0.75 cc を含む溶液である。

使用方法は、1日1~2回筆で塗布した。尚、趾間白癬、爪白癬は、角質を軟化し、局所を清潔にする為逆性石鹼液薬浴を塗布前に併用した。

使用した症例は、昭和33年10月~11月に来院した皮膚真菌症の患者で、菌の証明された者のみを選んだが、1例のみ顕鏡上菌の存在は不明なるも、臨床的に診断の確かと思われる例も加えた。

効果の判定は主として臨床的所見により決定した。著効は自覚的症状消失し、菌も証明し得ず、臨床的に殆ど治癒したもの、有効は臨床的症状又は自覚症状の一部は残っているが、経過の良好なもの、軽快は臨床症状がある程度軽快を示しながらその後好転を示さないもの、無効は全然変化がないか、又は却つて症状の悪化したものである。

以下2,3の代表的症例について詳述する。

・症例1. 41才男。汗疱状白癬兼爪白癬。

6年前から毎年夏季に、足趾に掻痒性発疹出現。33年も8月頃から足趾に同様の発疹生じた。両足趾は皮膚肥厚し、小水疱、鱗屑が慢性に存在する。両趾爪は変形膨化し、脆弱で、苛性カリ標本で菌要素を多数証明された。パリオチン液を1日1回、21日間塗布し、掻痒消失、小水疱も無くなり、鱗屑も殆んど消褪した。苛性カ

リ標本でも菌要素は認められなくなつた。

症例4. 31才男。汗疱状白癬兼趾間白癬。

2年前から両足に出現、夏季に特に広がるが冬にも存在し、自分で種々の売薬を塗布していたが一進一退をくりかえし、33年9月再び悪化して来た。両足縁、足趾に鳩卵大の発赤、鱗屑、小水疱を伴う局面が数コ存在し、両足第IV趾間に発赤、浸軟、鱗屑がみられた。パリオチン液を7日間塗布して小水疱消失し、鱗屑を残すのみで第IV趾間の浸軟、鱗屑共に消失して臨床上全く治癒の状態になつた。

症例7. 18才男。頑癬。

2,3ヵ月前から両側陰股部に、掻痒感の強い発疹出現、来院時両側陰股部に手掌大の境界鮮明な辺縁のやや隆起した紅斑があり、紙糠様の鱗屑を伴い、周辺に丘疹、小水疱、血痂がみられた。塗布後、8日目に落屑、発赤減少、21日目には発赤が著明に減退し、淡褐色の色調を呈し辺縁に少数の紅色丘疹と軽度の落屑を認める。

症例11. 25才女。汗疱状白癬兼趾間白癬。

2,3年前から夏季に右趾間に掻痒性皮疹出現。昨年も夏から右足に同様の皮疹が生じた。来院時右全趾間に浸軟と鱗屑、小水疱がみられ、一部に糜爛面が存在し、右足背、足底にも鱗屑、発赤、小水疱、膿疱散在し、苛性カリ標本で検鏡により菌要素を多数認めた。塗布時軽い疼痛あり、3日目発赤増強し糜爛面拡大し右足前部腫脹し疼痛を訴えたので塗布を中止した。

パリオチン液を趾間白癬8例、汗疱状白癬4例、頑癬3例、汎発性皮膚カンジダ症、爪白癬各1例、計17例中著効4例、有効5例、軽快4例、無効4例の結果を得た。趾間白癬は、著効3例、有効2例、軽快2例、無効1例で、汗疱状白癬は、4例中著効、有効、軽快、無効各1例で、これ等は発病以来数年を経過し、毎年夏に繰り返し、昨年も夏以来他の薬剤で治療を続けたものが大部分である。頑癬は2例に有効、1例はやや軽快を示した。その他汎発性皮膚カンジダ症、爪白癬各1例では全然無効であつた。

以上の様に、軽快を含む有効率は76%で、使用した季節が秋の為、自然治癒したものも含まれていると思われるが、他の抗真菌性抗生物質軟膏に較べ遜色ないものと思われる。

本剤が特に優れている点は、アルコール溶液の為塗布が簡単で、軟膏のように着衣を汚す事がなく、又芳香を持ちトリコマイシン軟膏の如く不快感を与えない事である。副作用としては唯軽い刺戟作用があるが、我々の場合17例中3例に塗布の初めに軽い疼痛があり1例に軽い発赤が見られたが、塗布を繰り返す中に消失した。趾間白癬では糜爛面を有するもの3例に使用したが、1例

に皮膚炎を起した以外特別な刺戟症状は認められなかつた。

以上 Variotin 液を趾間白癬、汗疱状白癬、頑癬、爪白癬、汎発性皮膚カンジダ症に使用し良好な成績を得た。副作用としては1例に皮膚炎を起した他は特別なものはなく、乾燥型は勿論、湿潤型にも使用可能と思われる。

### (69) パリオチンの皮膚糸状菌症に対する効果

宮崎 寛明・田 沼 菴

順天堂大学医学部皮膚科教室

最近われわれはパリオチンの試験管内抗真菌作用、動物実験白癬に対する効果および皮膚糸状菌症に対する臨床効果を検討したので、それらの成績について報告する。

#### 1. 試験管内静菌作用

パリオチンの静菌効果は、白癬の主要病原菌である *T. asteroides* に対して 16,000 倍、*T. rubrum* に対して 128,000 倍、*T. interdigitale* に対して 64,000 倍、*C. albicans* に対して 2,000 倍までに認められた。

#### 2. 動物実験白癬に対する効果

モルモット背部抜毛皮膚に *T. asteroides* を接種し、接種第3日より8日間、1日1回連日パリオチンの外用を行なつた。同時に対照として基剤のみのものを使用した。接種第11日に接種部位より直接検査および培養を行ない、その治癒率を検討した。被検動物は27匹で、これを3群に分け、1cc 中 5mg、10mg および 20mg のパリオチンを含有する3種のチンキ製剤を使用した。3者の間に治癒率においては著明な差異を認めなかつた。すなわち、5mg 群、10mg 群とも全例において菌陽性で、いずれもその治癒率は 0/9、20mg 群において1例のみ菌陰性で、その治癒率は 1/9 であつた。しかしパリオチン使用部位の病巣の大きさ、炎症症状の程度を対照のそれと比較すると、20mg 群中8例、10mg 群中6例、5mg 群中4例においていずれも病変が軽度であつた。

#### 3. 臨床的效果

治療方式：臨床実験に供したパリオチンは1cc 中 5mg のパリオチンを含有するチンキ製剤である。治療の対象となつたものは全症例とも鏡検により糸状菌を検出することができた汗疱状白癬 29例、頑癬 11例、計 40例である。

臨床成績：まず汗疱状白癬に対する効果であるが、使用日数は9日ないし 40日、平均 22日、汗疱状白癬 29例中有効 25例、有効率 86% で、有効例の大多数

は治療開始2週前後で病変の改善を示し、3週前後の使用により、有効 25例中全治 2例、ほとんど治癒 7例という成績をえた。なお全例において外用局所に刺戟症状の発生を認めなかつた。

つぎに汗疱状白癬に対する病型で別の効果であるが、趾間浸軟型を有する患者で、同時に足蹠などに他の病型を有するものが8例あるので、症例はのべ 37例となる。病型別による効果の差異は、症例数が少ないため、にわかには断定することはできないが、趾間浸軟型に最もよく、11例中著効 6例で、うち2例はそれぞれ 10日、24日の使用により浸軟面は全く消失した。著効例の他の4例も3週前後で著明な軽快を示した。

つぎに頑癬に対する効果であるが、使用日数は 4~24日、平均 14日、頑癬 11例中著効 7、有効 2、無効 2であつた。著効 7例中2例はそれぞれ 10日、12日、全治、他の5例も 4~10日ではほとんど治癒した。なお副作用として陰股部頑癬の2例において刺戟症状の発生を認めた。すなわち、1例においては使用開始3日目に外用局所に軽度の発赤を来した。他の1例は病巣に接する陰囊に軽度の発赤と鱗屑を発生したが、治療を中止する必要を認めなかつた。

汗疱状白癬および頑癬に対するパリオチンの効果を一括すると、全症例 40例中有効 34例、無効 6例、有効率 85% である。

#### 4. 考按ならびに総括

現在白癬治療剤の研究は、新しい抗生物質の発見と新化合物の合成との2つの方向にむけられている。化学合成品は多数発表されているが、白癬に対する抗生物質の発見は比較的少なく、わが国においては数種のもの知られているにすぎない。

従来の抗白癬剤としての抗生物質は一般に軟膏形式で臨床的に使用され、チンキ製剤においては力価の急速な低下をきたすことが知られているが、パリオチンはチンキ形式において長期間力価の低下を示さない利点を有する。

本剤は臨床実験においてみるべき効果を示し、汗疱状白癬 29例、頑癬 11例、計 40例中有効 34例、85% の有効率を示した。すなわち汗疱状白癬 29例中有効 25例で、その大多数は3週前後の治療により、病変の著明な軽快を認めた。頑癬 11例に対しては、有効 9例で、そのうち7例は 10日前後の治療により全治またはほとんど治癒した。

なお副作用として陰股部頑癬の2例において軽度の発赤の発生を認めたが、汗疱状白癬においてはこれを認めなかつた。

#### 5. 結 語

われわれはバリオチンを白癬 40 例に外用し、有効 34 例、有効率 85% というみるべき成績をえた。

〔追加〕 大森周三郎・池田直昭（横浜警友病院）

- 1) 糸状菌症に対しバリオチンを使用した結果、全症例の 85.9% が有効であり、過去の糸状菌症治療例に比し見るべき効果を得た。
- 2) 乾湿両病巣に直接使用して極めて有効である。
- 3) 副作用は全く認められなかつた。
- 4) 治癒後も 1 週間くらいのバリオチン塗布により再発は殆んど阻止し得た。
- 5) 本剤は無色で悪臭がないため、簡易に使用できる。

〔追加〕 桜根好之助（大阪市大）

私はバリオチンの自家経験はないが、唯今発表された諸君の業績を見ると、遺憾ながら、有機水銀剤による我々の効果に劣っている。皮膚カンジダ症に対しては基礎的研究にも臨床的にも有効でなかつたようであるが、本症に対してはやはり有機水銀剤の優れていることが注目すべきものと信じる。一層の努力によつて更に有効なものにされたい。

〔追加〕 樋口謙太郎（九大）

バリオチン液の臨床成績は、35 例に試用して 75% の有効率という結果となつた。この成績はわれわれがかつて 52 種の水虫薬について調査したもののうちでは最も優れた A 群か少くとも B 群に属し、従来の抗生物質の中では Trichomycin をやや上廻るものと判定したい。ただ臨床的にも動物実験的にも局所病巣内の菌の消失が遅延することは、静菌作用は強くとも殺菌作用は比較的低いものと推定される。また菌は消失しなくても臨床的に軽快をみることはバリオチンそのものの効果のほかに処方中の他の成分が有効に働いているものようである。

さらに抗生物質の抗真菌作用には一定の限度があるように思う。Trichomycin がその好例であるように、分離当時には優秀な抗菌価を示すが、漸次効力低下を来し、また菌のほうに耐性を獲得しうる傾向が窺われるので注意を要する。われわれの抗生物質にとくに期待をかけるものはその内用的応用である。Trichomycin もその意味で貢献した点は多い。バリオチンの副作用が極度に低いことが事実ならば外用のほかに内用の方面にも実用化すべく配慮を乞うものである。

## 日本化学療法学会第7回総会一般講演要旨

昭和34年6月6日(第2日)

## (70) 外科縫合材料の消毒について

(両性表面活性剤 Tego 51)

東大清水外科 矢後謙一・永井吉造

外科縫合材料の消毒法は、化学的滅菌法と物理学的滅菌法に大別されるが、従来は石炭酸液の煮沸による KOCHER 法の如く、両者を併用するものが広く行なわれて来た。

然しながら、従来の方法は、組織に対する刺激性、縫合材料に与える変性等の点で、2, 3 欠点が見られ、最近血管外科に於ける合成繊維の使用の如く、新しい材料の用いられることが多くなつたので、我々は改めて縫合材料の消毒について若干検討を加えたので、その結果を報告する。

消毒剤として理想的なものは、蛋白共存下でも変らない広汎強力な殺菌性を有し、組織刺激性が少く、縫合材料に変性を与えないものである。

従来用いられた消毒剤は、フェノール系化合物、水銀化合物、アルコール類、第4級アンモニウム塩等であるが、之等に両性表面活性剤 Dodecyl-diaminoethyl glycin, 即ち Tego 51 を加えて検討した。

ブドウ球菌、連鎖球菌、大腸菌、緑膿菌、変形菌、枯草菌、*Candida albicans* に対する石炭酸係数(日本公衆保健協会雑誌法に拠る)を各種薬剤についてみると、Benzalkonium chloride では夫々 167, 150, 150, 28, 12, 28, 25, であり、Benzethonium は夫々、Benzalkonium と略同様であり、Detergicide は夫々 133, 100, 63, 11, 33, 8, 無効, であり、Tego 51 は夫々 133, 150, 63, 63, 11, 11, 23, であつた。第4級アンモニウム塩は一般に高い値を示し、Tego 51 は之等に較べて稍低値であつたが、優秀な殺菌性を示した。

結核菌 H37RV 株については、Benzalkonium は10% 溶液作用時間1時間で死滅せしめるが、Detergicide は無効であり、Tego 51 は500倍溶液作用時間1時間、又は1,000倍溶液作用時間2時間で死滅せしめた。即ち第4級アンモニウム塩は結核菌に対する殺菌性が非常に弱く、Tego 51 は作用時間が長ければ有効なることを示した。

有芽胞細菌については、枯草菌を芽胞化せしめ、絹糸に附着させて所謂 "Sporen-Faden" を作り、之に対する

殺菌性をみると、Benzalkonium と Tego 51 は略同程度で、1,000倍溶液作用時間1時間、又は2,000倍溶液作用時間6時間で死滅せしめた。

以上は試験管内に於ける殺菌効果を示したものであるが、一般に細菌は何らかの形で蛋白質に包まれていることが多く、石炭酸係数の高いものが必ずしも優秀な消毒剤とは言えない。細菌を10分間で死滅せしめる最低濃度を限界最低濃度と各付け、血清(ヒト)を加えた場合に蛋白による限界殺菌濃度の上昇をみると、Benzalkonium では限界殺菌濃度の上昇は大であり、Tego 51 では小であつて、その勾配比は(10 1)であつた。即ち、第4級アンモニウムでは蛋白による殺菌力の低下が著しく、Tego 51 では僅かであつた。次に、組織刺激性を比較するため、犬の肝臓、脳実質、皮下組織に種々の消毒法により滅菌した絹糸を埋没して、3日目、8日目の反応を組織学的に検討した。Autoclave 滅菌後生理的食塩水浸漬糸を対照とした。即ち、肝臓縁に糸を通し、軽く結び、糸が漿膜に接している所で反応をみると、3日目の所見では、対照糸の反応と、未消毒糸を Tego 51 10% 溶液に12時間浸漬せるものでは、略同程度で、被膜下に若干の壊死と滲出がみられるのみであつた。5%石炭酸による消毒糸、3%石炭酸消毒糸(脱脂済糸と未脱脂糸)、G 11 (0.45%) 浸漬糸、10% Benzalkonium 浸漬糸、10% Benzethonium 浸漬糸、10% Detergicide 浸漬糸では、若干の程度の差はあるが、広範囲の壊死と滲出が見られた。8日目の所見では、Autoclave-生理的食塩水浸漬糸の反応は、糸の廻りに限局性の被膜の肥厚が見られるが、周囲の肝実質細胞は多少圧迫されているのみで、細胞浸潤も殆ど認められなかつた。10%及び3%石炭酸による消毒糸、0.45% G 11 浸漬糸、10% Benzalkonium 浸漬糸、10% Benzethonium 浸漬糸、10% Detergicide 浸漬糸、70% Alcohol 浸漬糸では、尚 Fibrin が多少残存し、下層では厚い器質化が見られ、器質化は周囲にも及び、細胞浸潤も見られた。Tego 51 浸漬糸では、対照糸と略同程度で、被膜の肥厚も薄く、限局性で、細胞浸潤も認められなかつた。

脳実質、皮下組織に於ける反応についても同様で、石炭酸、第4級アンモニウム塩で処理せるものでは、概して反応が強く、Tego 51 で処理したものでは弱く、対照と略同程度であつた。

次に、消毒操作が糸の強さに及ぼす影響を、一定長(20 cm)の各種縫合糸を切るに要した抗張力(グラム数)で比較した。絹糸、ナイロン糸、テトロン糸の30分煮沸後に於ける抗張力は、Autoclave(2ポンド45分)による滅菌に比較して、抗張力の減弱は大であつた。殊に、ナイロン糸、テトロン糸は、石炭酸で煮沸すると、抗張力減弱が著しく、50%石炭酸45分煮沸で全く溶解した。

以上より、結論として、縫合材料の消毒は、物理学的の方法としては、Autoclaveによるのが安全、且性状の変化は僅小であり、薬剤による消毒法としては、従来の方法にくらべ、Tego 51を用いる方法が、細菌学的にも組織学的にも、すぐれていると思われる。

### (71) 2, 3 化学療法剤の中樞作用に関する研究

中塚正行・大下浩二・荒谷春恵  
大前友枝・富永睦子・土本秋江  
広島大学医学部薬理学教室

Penicillin G 他 12 種類の化学療法剤の中樞作用について、家兎及びマウスを用い検討し、つぎのごとき成績を得た。

家兎大槽内適用例では、抗生物質の内 Penicillin G (PG) がきわめて少量で間代性痙攣を起す他はみとむべき症状を示さなかつた。つぎに、化学的合成品では、PAS, INAH 及び Nitromin (NM) では間代性痙攣を起したが、その度は PG に較べ軽度であつた。

かかる作用に対し、Acetylcholine (Ach) は概して増大し、Adrenaline (Ad) では概して減弱した。

マウス脳実質内適用例では、抗生物質の内 PG, Oxytetracycline, 及び Tetracycline では間代性痙攣を示すが、Streptomycin (SM) 及び Kanamycin (KM) では一過性興奮の後麻痺状態を示した。

なお、Actinomycin, Carzinophilin 及び Sarkomycin ではみとむべき作用はなかつた。

つぎに、化学的合成品では INAH, PAS 及び NM で間代性痙攣を示し、Pyrazinamide ではみとめなかつた。

以上の作用は、Ach 前処置により増大し、Ad 前処置により概して減弱する。他方、中樞麻痺 (Methylhexital 及び Chlorpromazine) 薬は、上記化学療法剤による痙攣を消失し、LD<sub>50</sub> を増加する。これに反し、SM 及び KM では痙攣は消失するが、LD<sub>50</sub> は減少した。

中樞興奮薬 (Caffeine 及び Vitacamfer) は SM 除き死亡率及び痙攣発生率を増加する傾向をみとめた。

このように、化学療法剤の内痙攣作用のみとめられる

ものは、抗生物質では PG, Oxytetracycline 及び Tetracycline, 化学的合成品では INAH, PAS 及び NM であり、これに対し、麻痺作用のみとめられるものは SM 及び KM であつた。なお、Sarkomycin, Carzinophilin, Actinomycin 及び Pyrazinamide ではみとむべき作用を示さなかつた。

以上の中樞作用の内、PG による痙攣作用がもつとも少量でみとめられる点及び SM 及び KM による麻痺作用並びにその作用態度が Caffeine との伍用時異なる点は興味深いものと思つする。

### (72) 感染に対する腸管の組織抵抗性に関する研究

篠井金吾・江本俊秀・川本賢治  
東京医科大学外科教室

腸管には無数の細菌が棲息しているにも拘らず、腸吻合部などに細菌感染を来さないのは、強ち抗生剤の影響ではなく、組織に抗菌性物質が存在する為ではないかと考えられる。

感染に際しては組織より抗菌性物質が産生される事は既に 2, 3 の学者より確認され、腸管では Enterocin が大腸菌の発育を抑制するが、我々は今回、腸管の組織抽出液を作成して、葡萄菌や大腸菌に対する発育抑制作用を再検討した所、明かに或種の抗菌性物質が産生される事を認めたので報告する。

#### 〔実験方法〕

人体及び成犬より各組織を取出し、これを細挫し、アセトン洗滌後に蒸溜水を加えて抽出液を作る。細菌は葡萄菌寺島株、及び 209 P 株、大腸菌は C 50 E 及び食 2 株を用い、細菌の発育状況はブイヨンの濁濁度を光電管比色色計で測定し、細菌量に換算する。

#### 〔実験成績〕

人体及び成犬の脂肪組織、皮膚、筋肉、口腔粘膜、胃及び腸管の抽出液の抗菌性を比較すると、胃及び腸管の抽出液は他に比して細菌の発育抑制作用が強く見られ、殊に腸粘膜抽出液は 47~50% の強い抑制力が見られる。

#### 〔抗菌性物質の性状〕

この小腸粘膜抽出液の抗菌性について濃度との関係を見ると、10倍から 1,000 倍まではその稀釈度に比例して 67~33% の抑制力が見られるが、6,000 倍では消失する。

又、抽出液の抗菌性は 37°C 保存では低下するが、20°C では影響が少く、至適 pH は 6.8 で、耐熱性は余りない。

次に抽出液を透析してみると、抗菌性物質は内液中にある。硫酸飽和分劃によると抗菌性物質はアルブミン系

の酵素様と推定される。そこで、抽出液の酵素作用について蛋白分解、糖分解、脱水素、尿素分解等を調べたがこれらの作用は殆んど無く、加水分解の核酸分解作用だけが認められる。

次いで抽出方法の2~3について比較した所、殆んどその差異は認められず、更に硫酸分割を行なつてみると80%分割液に最も強い細菌抑制力が見られる。

一方、抽出液の抗菌性を同一腸管より分離した大腸菌について比較した所、標準菌に対するよりは僅かではあるが抑制力が強く見られる。

扱、抽出液の抗菌性は溶菌性によるものか否かを検討すると、Lysozymeとは異つて溶菌作用は全く見られない。

#### 〔腸粘膜に於ける RNase〕

以上の実験から腸粘膜に存在する抗菌性物質はRNase様の性質を示しているので、RNase結晶の抗菌性を調べた所、葡萄菌や大腸菌に対しては強い抗菌性を示しておる。

RNase量はRNAの分解力より推算出来る。

人の腸粘膜液はRNAを22%も分解するので、これからRNase量を推算すると、人体では0.186 mg/cc、動物では0.21 mg/cc産生される。

そこで、このRNaseは炎症時には如何なる影響を受けるかを、切除虫垂について検討した所、蜂窩織炎性では最も強いRNA分解力が証明され、次いで腸カタル性のもので、壊疽症では反つて低下する。このRNA分解量よりRNase量を換算すると、蜂窩織炎性では正常より54%、カタル性では36%、壊疽性では8%増加を示すが、腸閉塞時では却つて減少する。即ち、細菌感染の程度によつてはRNAも増すが、RNaseはそれ以上の比率で増加し、組織の生活力が破壊低下した場合にはこれらは減少する。

次に前述の虫垂炎例において、手術迄にサイアジン、<sup>P</sup>C及びその他抗生剤を使用した症例と、非使用例について、RNase量を比較したが、殆んど差異がない。

#### 〔結 辞〕

無数の細菌が存在している腸管では、これに手術操作を加えても細菌感染が起らない点を追及した所、腸管には感染に対する抗細菌性の防禦酵素が存在し、これがRNaseに類似のものである事を確認した。

### (73) 壊死組織融解酵素剤の全身性投与に関する研究

柴田清人・由良二郎・石崎峰子

名古屋市立大学第一外科学教室

(主任 柴田清人教授)

1) 緒言 ; 我々は既に急性並びに慢性化膿性疾患に対し、壊死組織融解酵素剤を局所性に投与する事により、各種抗生剤の炎症巣に対する透過性が著しく亢進する事を立証し、臨床的にも動物実験的にも壊死組織融解酵素剤と抗生物質の併用効果のある事を報告した。家兎の実験的膿瘍腔内に Varidase を投与した場合、Varidase 使用後には抗生物質の透過性が亢進している事を示す。今回は Varidase Buccal, 筋注用 Varidase, Trypsilin 等を全身性に投与して、各種炎症巣、血腫等に及ぼす影響を臨床例及び動物実験例について検討し、更に投与量、副作用、並びに試験管内における酵素作用等の2~3の基礎的事項について報告する。

#### 2) 試験管内実験成績

血液凝固防止作用 ; 家兎の血液 1 cc づつを分注し各種濃度の Varidase 溶液を等量づつ加えてその凝固状態を時間的に観察した。対照では 10 分頃から凝固が認められたが Varidase を加えたものでは 100 u/cc まで完全に防止出来る。

血餅融解作用 ; 前実験と同様に家兎の血液を 1 cc づつ分注して 24 時間室温に放置した後、分離した血清を除去し得た血餅に各種濃度の Varidase 溶液 1 cc づつを加え、37°C 孵卵器内に保存し血液融解状態を観察した。Varidase の濃度が低くなると完全融解までの時間がおくれてくる。

#### 3) 動物実験成績

抗生剤の血中並びに膿汁中移行に及ぼす影響 ; 膿瘍形成せる家兎に Trypsilin 1 mg/kg 及び Varidase 200 u/kg を全身性に、Trypsilin 1 回量 25 mg, Varidase 1/8 筒を局所性に投与し、実験的膿瘍腔内に Pc を注入し、その血中に移行する濃度と又 Penicillin の筋肉内注射を行ない、その膿中へ移行する濃度を測定した。Trypsilin を膿瘍腔内に注入した場合 2 回使用より 4 回使用の方が Peak が高く現れ、2 週目膿瘍に於ては対照に比し著しい血中移行の亢進を認め持続時間も延長する傾向を示す。膿汁中移行に於ても使用前に比し Peak は高く現れる。

全身性投与時の血中、膿中移行も局所使用と同様の傾向を示すが前者に比し持続時間が長い。しかし Trypsilin 4 回使用は使用前に比し Peak は著しく低い。これは一般状態衰弱の為と考えられる。而しかかる投与量では血液凝固時間に認むべき変化はない。

Varidase の局所使用時には膿中には 3 時間目に、血中には 1 時間目に Peak が現れ何れも使用前に較べ Peak は上昇している。

全身投与時における抗生剤の吸収に関しては全く変化がみられず尚現在検討中である。しかし Varidase 全身

投与を行なつても Trypsilin の如く衰弱、死亡する事はなく、血液凝固時間にも大差ない。

Varidase, Trypsilin 投与後の膿汁の pH 及び蛋白量の変動 ; Trypsilin, Varidase 両者共使用後、一時下降するが3日目再び上昇し、以後徐々に下降し、創傷治癒の傾向を示す。膿汁は非常に稀薄となり穿刺排液が容易となる。

#### 4) 臨床実験成績

Varidase を Buccal の形にしたものを口腔内に投与し、術後血腫、各種外科的感染症に対し若干の興味ある所見を得た。外科的疾患 10 例のうち著効 1 例、有効 8 例、不変 1 例で、著効を示した乳癌手術後血腫例は縫合創より腋窩にかけ瀰漫性に腫脹し高度の血腫を証明せるもので之に Varidase Buccal を 1 日 4 錠毎 6 時投与した。翌日手術創を 1 部開くにその部より多量の凝血を混じた古い血液の排出をみた。使用 2 日目排液は更に多量となり、3 日目には 100 cc 前後の排液をみた。術後 5 日目創の再縫合を行なつて一次的治癒をきたさしめる事が出来た。然し Varidase 使用後 6 日目より強い体温上昇を来し、Tetracycline その他の薬剤に対し胸内苦悶、Cyanose 等の軽いショック状態を再三生来している。これは患者の体質によるものか、Varidase の副作用によるものか、判定は困難である。急性化膿性乳腺炎、膿胸の膿汁中蛋白量及び pH は共に創傷治癒の傾向を示している。

結語 ; 壊死組織融解酵素剤の局所併用が病巣内への抗生物質の滲透性を亢進する事は柴田、平山により報告された。今回は壊死組織融解酵素剤を全身性に投与した場合の病巣内変化及び病巣内への抗生物質の滲透性について検討した。臨床例に於ける急性感染群には浮腫、発赤減褪し、滲出液粘稠度の低下、血液の溶解を示し、炎症治癒効果を大ならしめる。

〔追加〕 牛久忠彦 (慶大外科)

吾々は家兎に実験的汚染手術創を作成し、ヒアルロニダーゼ及びトリプシリンを筋注或いは静注で全身的に投与し、PC と併用した際の汚染手術創治癒に及ぼす影響を観察し、既に本学会東部支部総会で報告した。即ち、家兎に開腹創を作り、創に PC 感受性黄色ブドウ球菌を注入し、PC は 1 日、10 万単位を 5 日間連続投与を行ない、Hy 或いは TR それぞれ 100 単位を術後 3 日間静注した。Hy 及び TR を静注した際の接着力の消長をみると、PC と Hy 併用群では PC 単独使用群に較べて明らかに強く、7 日目には無菌創と同様の接着力を示す。死亡は PC と Hy 及び TR 併用群にはなく、特に Hy 又は TR 単独使用群において高度の死亡率を示すことは注意を要する。家兎に PC 5,000 単位筋注時の血中濃度

では、PC と Hy 併用群がいちばん高く、TR 併用群では筋注でも静注でも対照と大差は認められない。家兎の脊部に実験的皮下膿瘍を作成し、膿瘍腔内への PC 移行度を示したもので PC と Hy 併用群及び TR 筋注併用群では 2 時間目にピークを示し、対照に較べ明らかに高濃度を示す。以上、吾々の実験においても PC 単独使用群と酸素剤併用群との間に有意の差を認めた。

#### (74) 白血球増多作用に関する研究

八田 貞義・青木 孝好

日本医科大学衛生学教室

中村 正夫・宮沢 文雄・佐久間 英子

国立衛生試験所衛生微生物部

*Allium cepa* より Methanol 抽出を行なつた物質をマウス腹腔内に注射した前合、白血球が増加する事を認め、これを更に家兎について実験した。即ち、正常家兎静脈内に *Allium cepa* ext. 100 mg/kg を注射し、1 時間毎に採血して白血球数並びに血液像を観察した結果、白血球数は 2~3 時間後に一時減少するが、後、急激に増加し、8~10 時間目を最高として後、次第に回復に向い 24 時間目にはほぼ正常の値を示した。血液像についても病的所見は認められないが、偽エオジン嗜好性多核白血球 (偽エと略称) の増多を示し、48 時間後に正常に回復した。正常家兎についてこの様な現象を観察したので、次に Nitromin 注射を行なつて白血球減少を来した家兎について *Allium cepa* ext. の影響を観察した。Nitromin は単独の注射では 5 mg/kg/day、約 6~7 日連続静脈内投与により白血球数は著しく低下し (2,000~3,000/mm<sup>2</sup>) 投与開始前の対照と比較して約 1/3 以下に減少した。この減少はその後約 2 週間を経過するも回復をみず、血液像についても偽エの著しい減少を認めた。この様に Nitromin を連続 6~7 回注射して白血球の減少を示した家兎に *Allium cepa* ext. 100 mg/kg/day、4~5 回静脈内注射を行なつた結果、白血球数の増加を示し Nitromin 単独の場合に比較して *Allium cepa* ext. 注射では短期間、4~7 日後には、ほぼ正常値に回復した。しかしこの実験により白血球数が著しく低下した場合には *Allium cepa* ext. による回復力も弱い事を観察した。次に Nitromin 注射を開始すると同時に *Allium cepa* ext. を注射する事により白血球減少を防止し得るか否かにつき検討を加えた結果、開始後 4~5 回目までは白血球の減少も殆んど認められず、*Allium cepa* ext. 注射の影響も認められたが、その後漸次軽度の白血球減少を示し、この時期には *Allium cepa* exp. に対する反応も低下した。しかし Nitromin 単独注射の場合に比較

すれば、その減少の程度は少く、これを血液像についてみた場合にも、偽エの減少は殆んど認められない。この様な白血球増多作用については細菌多糖類、Glycogen及びDextran等高分子物質についても認められている。吾々は *Shigella flexneri* 2b から抽出した多糖類を用い、家兎に対する白血球増多作用を観察した結果、*Allium cepa* ext. に於てみられたと同様の所見を得た。今後 *Allium cepa* ext. の白血球増多作用の本態について追究すると共に、これら同様の作用を示す細菌多糖類等との関係についても検討を加えたい。

従来 Nitromin 注射による白血球減少に対し Cysteine が有効的に働くこと述べられているが、Cysteine はこの場合 Nitromin の作用を減弱せしめるともいわれている。*Allium cepa* ext. についてこの様な減弱作用の有無を検討する為、次の実験を行なった。即ち *Allium cepa* ext. と Nitromin を同時に注射した場合と Nitromin 単独で治療した場合とについて吉田肉腫を用い、腹水中の細胞数、細胞分裂像並びに生存日数について比較検討した結果、*Allium cepa* ext. は Nitromin の作用を低下せしめる事はなく、むしろ抗腫瘍作用の増強を示す成績を得た。本物質の毒性はマウスについて LD<sub>50</sub> 2.5 g/kg である。なお本物質は未だ粗製のもので今後更に精製を行ない、それについて実験を進めたいと考える。

## (75) Gramicidin J を基体とする Acyl 誘導体に就いて

上原教良

大阪市立大学医学部生化学教室

演者は毒性の少い Gramicidin J 誘導体を得る目的でその分子中に存在する2つの Ornithin の遊離 δ-Amino 基を Acyl 化して Bioacyl 誘導体 (Acyl 基は C<sub>2</sub> より C<sub>16</sub> の直鎖のもの、但し C<sub>5</sub> 及び C<sub>15</sub> を除く) 及び Monoacyl 誘導体 (Acyl 基は Bis 体の中で生物学的に注目すべきものあつた C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub> 及び C<sub>14</sub>) を合成した。合成法は SCHOTTEN-BAUMANN 法によつた。Bisacyl 体はすべて無色の結晶で、何れもアルコールに溶け、水には溶け難いが、アルコール及び Tween 80 を加えれば水に溶解する事が出来る。Monoacyl 体は Paper-chromatography により Gramicidin J 及び Bisacyl 体が検出されなくなる迄、アセトンより再結晶して無色の結晶として得た。Bisacyl 体、Monoacyl 体共、エタノール-Tween 80 水溶液に溶解し、水で稀釈する方法 (詳細は第 115 回日本抗生物質学術協議会で発表) で抗菌作用、溶血作用、毒性を調べ、これら生物学的作用と Acyl 基の長短との関係を検討して次の結果を得た。

### I 抗菌作用

次の菌株について抗菌作用を検討した。

*M. pyogenes* var. *aureus*, *M. pyogenes* var. *albus*, *M. citreus*, *B. megatherium*, *B. subtilis*, *Strep. pyogenes*, *B. anthracis*, *Mycobacterium* 607, *M. phlei* Timothée, *M. avium* Takeo, *E. coli*, *Shigella dysenteriae*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*

Bisacyl 体、Monoacyl 体共、抗菌スペクトルは Gramicidin J と略々平行しているが、一般に抗菌作用は Acyl 基炭素数の増加と共に次第に増大し、C<sub>10</sub>~C<sub>12</sub> で極大となり、それ以上では再び減少する傾向にある事が判明した。抗菌力極大の C<sub>10</sub>~C<sub>12</sub> での最小発育阻止濃度は Gramicidin J の場合と略々等しい値である。(C<sub>2</sub> ないし C<sub>8</sub> の Bisacyl 体はエタノール-Tween 80 を添加しても尚溶解度低く、溶ける範囲内では抗菌作用は認められなかつたので抗菌力試験以外の実験は凡て行なわなかつた)。

### II 溶血作用

山羊赤血球に対する溶血作用は一般に Bisacyl 体、Monoacyl 体共に Gramicidin J に比較して強い。又両誘導体共、溶血作用は Acyl 基炭素数の増加と共に増大し、Bisacyl 体では C<sub>12</sub> で極大となり、それ以上では再び減少する傾向が見られた。Monoacyl 体では C<sub>10</sub> < C<sub>12</sub> < C<sub>14</sub> の順であつた。

### III マウスに対する毒性 (腹腔内注射)

マウスに対する LD<sub>50</sub> は Bisacyl 体、Monoacyl 体共、すべて Gramicidin J のそれに比し2倍以上であり、且つ Acyl 基炭素数の増加と共に次第に大になる傾向がみられた。

### IV Bisacyl 誘導体と Monoacyl 誘導体の比較

Monoacyl 体の水に対する溶解度は Bisacyl 体に較べ大である。抗菌作用と Acyl 基炭素数との関係は Bisacyl 体、Monoacyl 体共、大体同じであるが、一般に Monoacyl 体の方が Bisacyl 体より強い抗菌作用を示す傾向にある。これは C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub> ではさほど著しくなく、C<sub>14</sub> ではかなり著明である。溶血作用と Acyl 基炭素数との関係は Monoacyl 体では C<sub>10</sub> < C<sub>12</sub> < C<sub>14</sub> の順になるのに反し、Bisacyl 体では C<sub>12</sub> が極大となり C<sub>14</sub> は C<sub>12</sub> より減少する。又同一 Acyl 基のものを比較すれば C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub> では Monoacyl 体が強く、C<sub>14</sub> では Bisacyl 体が強い。マウスに対する LD<sub>50</sub> は C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub> 共 Bisacyl 体の方が大きい。

## (76) カナマイシンの殺菌作用に及ぼす各種イオンの影響について