

カプセル服用困難な乳幼児には、コンデンスミルク、ココア、糖水等に混合して投与を継続した。症例は 22 例であり、治療成績からみると、年令的にみた本剤の 1 日の使用量は、乳児 125~250 mg、幼児 250~500 mg、学童 750~1,000 mg で 1 日 2~4 回に分割投与、2~6 日間継続したが、全例に明らかに本剤によると思われる治療効果を認めた。尚 1 例に服用後嘔吐を認めたが其の他は何等副作用を認めなかった。

(40) 小児科領域に於ける Demethylchlortetracycline の臨床使用成績並びにこれと他の TC 剤との比較 (予報)

藤井良知・市橋治雄・南谷幹夫

紺野昌俊・石橋智子

東大分院小児科

MCCORMICK 等によつて新しく記載された Demethylchlortetracycline (DMCT) の小児に於ける血中濃度、蓄積作用、尿中排泄及び急性感染症に対する治療効果についてしらべ、之と TC-塩酸塩 (TC-HCl)、メタ磷酸ソーダ混合物 (TC-PM) 及びクエン酸ソーダ混合物 (TCCM) 並びに Chlortetracycline (CTC) と比較検討し、その一部を発表する。

血中濃度の測定には鳥居・川上の重層法を用い、試験菌は大腸菌 (NIHJ 株) を使用した。

小児 3 例に 10 mg/kg, 15 mg/kg, 25 mg/kg を 1 週間々隔で 1 回経口投与し、その後の血中濃度を cross over study でしらべると、10 mg/kg では投与後 3 時間で平均 3 mcg/cc となり、以後漸減し、24 時間後では 3 例中 2 例から証明されなくなる。15 mg/kg では 3~6 時間にわたり 4 mcg/cc 以上となり、24 時間後でも 1.4 mcg/cc の濃度が認められた。25 mg/kg では 3~12 時間まで 4 mcg/cc 以上証明され、24 時間でも 3.4 mcg/cc の濃度であった。

DMCT と CTC と TC-PM の血中濃度を比較すると、3 時間後の peak の高さにはほとんど差がないが、DMCT に著明な血中濃度の延長がみられた。

小児感染症に対する治療効果を DMCT, TC-CM, TC-PM と比較したところ、これらの間には有意の差はなく平均 75% の有効率で、TC 適応症と云われる原発性非定型肺炎、細菌性赤痢などにはいずれも有効であった。投与量及び方法は DMCT は 1 日量 10~20 mg/kg (平均 15 mg/kg) を毎 12 時間に分服し、他の TC 剤は 30 mg/kg を 4 回に分けて投与した。即ち DMCT 15 mg/kg 1 日 2 回分服で、他の TC 剤に比適する治

療効果がみられた。

副作用として胃腸障碍の現れたものは DMCT 4%, TC-CM は 1.4%, TC-PM は 3.1% で、いずれも悪心、嘔吐まれには腹痛を訴える例もみられたが、薬剤を中止する必要はなく、使用後自然に治癒した。DMCT は 1 回 15 mg 服用程度では、ほとんど認むべき副作用はないが、1 回に 20 mg/kg 以上の大量を与える時には、悪心、嘔吐等の胃腸障碍を起すことも考慮しなければならない。

咽頭から病原細菌を分離し得た急性気道感染症について、病原細菌別に TC 剤の治療効果をしらべると、緑連鎖菌を除き、溶連菌、コアグラエゼ陽性葡萄菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌共に 80% 以上の有効率で、比較的病原性が少く咽頭に於ける常在菌としても認められ得る緑連鎖菌を加えても平均 75.6% の有効率であった。

尚 DMCT 及び TC-PM, TC-CP, TC-HCl 投与後の血中濃度を cross over による比較並びにこれらの尿中排泄量の比較等は、改めて発表する予定である。

(41) Demethylchlortetracycline および Propionyl-Erythromycin の基礎的ならびに臨床的研究

真下啓明・黒田善雄・清水喜八郎

原田敏雄・大河内一雄・畠山正己

国井乙彦・陣立恒夫・山田栄八郎

東京大学田坂内科

新しい抗生剤として最近、Tetracycline の誘導体 Demethylchlortetracycline (以後、DMCT とす)、および Erythromycin の Ester, Propionyl-Erythromycin (以後、EP とす) が発表された。我々はこれらについて 2, 3 の基礎的実験を行ない、又その臨床的效果を検討したので報告する。

(I) DMCT について

この物質は、KUNIN, FINLAND らにより、TC の新しい誘導体、7-Chlor-6-Demethylchlortetracycline として発表された。これについて、以前の製剤である TC-Metaphosphate 混合物、TC-Citrate 混合物とについて 3 名の成人男子につき、cross-over により比較検討した。すなわち、それぞれの製剤 750 mg を 1 回経口投与後、1, 3, 5, 8, および 24 時間に経時的に採血し、同時に 1, 3, 5, 8 時間に採尿して、その血中濃度推移および尿中排泄量を測定した。測定法はブドー球菌 209 P 株を用い、川上氏処方重層法によつた。なお Standard 溶液は TC-base および DMCT 純末を溶解した 2 種の Standard を用いた。

成績は、血中濃度については、3剤とも5時間に最高値を示し、TC-metaphosphate, TC-citrate は 2.9 mcg/ml, 2.8 mcg/ml と同程度であつたが、DMCT は 6.2 mcg/ml と約2倍の値を示し、これを DMCT-Standard で測定しても、4.7 mcg/ml と約1.5倍の値を示した。

24時間では、DMCT-Standard で 0.6 mcg/ml であつたが、TC-Standard では 1.3 mcg/ml を示し、従来の TC 剤より活性度が高かつた。

尿中排泄量については、DMCT の尿中排泄量は、TC-metaphosphate, TC-citrate よりも少く、8時間までの総排泄量についても、TC-metaphosphate の約 20 mg, TC-citrate の約 26 mg に対し、DMCT は約 8 mg と 1/2 ないし 1/3 であつた。

次に DMCT の血清蛋白結合度を Celophan-bag 透析法にて、72時間透析後の蛋白結合度を測定すると、DMCT は 29% の値を示し、これは以前教室で発表した Chlortetracycline の 66% より小さく、Oxytetracycline の 17%, Teracycline の 18% よりもやや大きかつた。

(II) Propionyl-Erythromycin について

この物質は、GRIFFITH らが種々の Ester を比較検討し、Propion 酸-ester が、他の EM-ester に比し血中濃度も高く、*in vitro* でも従来の EM と殆んど同程度の Spectrum を示すものとして発表された。これについて、我々は以前の製剤である EM との比較を3名の成人女子の Cross-over により比較検討した。すなわち、それぞれ 500 mg を1回経口投与後、1, 3, 5, 8 および 24 時間に経時的に採血、同時に 1, 3, 5, 8 時間に採尿し、その血中濃度推移と尿中排泄量を比較した。測定法は、溶連菌 COOK 株を用い、鳥居氏重層法によつた。

成績は、血中濃度については、EP は1例のみ3時間に最高値を示したが、2例は1時間に最高値を示し、3例平均で1時間に最高値の 1.8 mcg/ml を示し、漸減して5時間で 0.9 mcg/ml と半減し、24時間では 0.1 mcg/ml であつた。EM は5時間で最高値を示し、1.6 mcg/ml で8時間で 0.7 mcg/ml と半減した。両者を比較すると、最高値の差は余り認められないが、EP の吸収は非常に早い事を示した。

尿中排泄量については、やはり EP の方が早期に排泄され、3時間で排泄量の最高値を示し、8時間までの総排泄量も、EM の約 10 mg に対し、EP は約 22 mg と2倍強の排泄量を示し、この成績からも、EP が EM より吸収のよいものと考えられる。特に、服用した剤型の相違、すなわち、EM の acid-resistant の Coating に対し EP は Coating がしていないという相違が吸収の相

違に影響している事も考えられるが、Coating なしで EM と同程度の血中濃度を得たことは、HCl で破壊され易いといわれる EM とつては、大きな利点とも考えられる。

次に EP 投与後の胆汁内排泄を、イヌを用いて検討した。すなわち、静注製剤として既存の EM と、EP 純末を Polyethylene-Glychol-200 に溶解したものとを、それぞれ 10 mg/kg の割合で股静脈より注入、注入後5分、30分、1, 2, 3, 4時間と経時的に採血、同時に 1, 2, 3, 4時間に胆汁を採取して測定した。測定法はブドウ球菌 209 P 株を用い Cup 法によつた。

成績は、血中濃度については、EM の方が EP より高い値を示した。これは EP が完全に溶解しなかつた故かとも考えられる。胆汁内濃度も EM の方が EP に比して非常に高濃度に認められた。すなわち、血中濃度は、EM が EP の約2倍の値を示したのに対し、胆汁内濃度は10倍から20倍の値を示した。すなわち、血清濃度対胆汁内濃度比を考えると、EP は胆汁内排泄は従来の EM に比して非常に少なかつた。

以上 DMCT および、EP の基礎的実験成績を述べたが、DMCT は従来の TC に比して血中濃度も高く、24時間後も、TC-Standard として、血中濃度が高い。又蛋白結合度は TC, Oxytetracycline より大きい、Chlortetracycline より小さい。EP については剤型の相違もあるが、吸収が非常に早い。しかし最高値は従来の EM に比して著明な差はなかつた。しかしまた、HCl に弱いという EM でありながら、Coating なしで以前の製剤と同程度の血中濃度を示した事は注目すべきである。胆汁内排泄は非常に少なかつた。

(III) 臨床成績について

DMCT を当科外来、入院患者に使用し臨床成績を検討した。

(i) 気管支拡張症、咳嗽、喀痰著明で、発熱あり、DMCT 300 mg を毎8時間5日間投与し、咳嗽、喀痰消失、下熱した。著効、副作用なし。

(ii) 胆管炎、胆汁中に Gram (一) の桿菌を認め、発熱あり、DMCT 450 mg 毎8時間11日間投与で下熱、しかしなお胆汁中に Gr(一)桿菌の消失はみられず、有効、副作用なし。

(iii) 胆嚢炎、発熱、右季肋部痛で、DMCT 300 mg 毎8時間5日間投与で下熱、疼痛消失した。有効、副作用なし。

(iv) 敗血症、血中に *Staph. aur.* を検出、EP で無効、PC-allergy のため DMCT, Kanamycin 併用したが、3日目不幸他界した。不明。

(v) 胆管炎、Gr(一)桿菌を胆汁中に認め、右季肋部

鈍痛で、DMCT 300 mg 毎8時間 20 日間投与で、なお菌の消失をみず、効果は少なかつた。副作用なし。

次に EP の臨床例については、

(i) 胆嚢炎：発熱、右季肋部痛で EP 300 mg 毎6時間 5 日間投与したが、無効であつた。副作用なし。

(ii) 敗血症：血中に *Staph. aur.* を検出、EP 400 mg 毎6時間 7 日間投与したが、下熱せず、菌の消失もみなかつた。無効、この例は後に詳述する。

(iii) 腎炎、咽頭炎：発熱、咽頭発赤著明で EP 300 mg 毎6時間 8 日間投与し、著効を呈した。副作用なし。

(iv) 遷延性心内膜炎：血中より *Strept. vir.* を検出、弛張熱で EP 400 mg 毎6時間 6 日間、その後 300 mg 毎6時間に減量投与中である。初回 3 日間は Methasolone 0.75 mg を 1 日 3 回併用し、著明な下熱と菌の消失をみている。著効、副作用なし。

(v) 心内膜炎：弛張熱と *Staph. aur.* を血中より検出、EP 500 mg 毎6時間 4 日間以後 400 mg 毎6時間 14 日間投与し、一応下熱した。著効、副作用として 1 回量 500 mg で嘔気を催した。

(vi) 心内膜炎：弛張熱で EP 500 mg 毎6時間 7 日間投与したが、なお時に発熱より効果は少なかつた。副作用なし。

以上、DMCT、EP の臨床成績を検討し、大体予想される効果をみた。なお DMCT の副作用は 1 例も認められなかつたが、前述の Cross-over のさいの 1 回 750 mg の大量投与時は 3 例とも嘔気、腹痛を伴い、1 例は 12 時間後嘔吐している。

(N) EP 無効の *Staph. aureus*-Sepsis の 1 例について

前述の症例について、その分離菌の耐性推移を検討した。患者は 30 才の主婦で、入院前 1 カ半月頃より、弛張熱あり、CM、PC 等を無計画に使用していたが、効果なく、当科へ入院、入院当所より全身衰弱著しく、40°C におよぶ弛張熱型を示した。PC-Allergy の既往のため PC を控え、CM、EM の併用を行なつたが、菌の検出不能のため、4 日間、抗生剤を一切中止し、血液培養を頻回施行した結果、漸増する *Staph. aureus* を検出した。直ちに disc 法にて感受性を検した所、Sulfa 剤以外は強い感受性を示したので、EP 400 mg 毎6時間投与開始し、熱のピークはやや下り気味であつたが、5 日目より再び上昇傾向を示し、5 日目の血液培養で、なお流血中に *Staph. aur.* を検出、disc 法にて感受性を検すると、EM について中濃度まで耐性を示した。直ちに PC 80 万 1 日 4 回 320 万の筋注に切替えた。熱は下降しはじめ菌の陰性化がみられたが、PC 注射後の不快感が強いので、DMCT、Kanamycin の併用に切替えた

が、3 日後全身衰弱甚だしく不幸死の転機をとつた例である。

そこで我々は、EP 投与前、後に分離された菌につき、稀釈法により耐性を検討した所、投与前分離株は EM 0.05 mcg/ml まで感受性を示したが、投与後株は 100 mcg/ml まで耐性を示した。さらに、投与前株、2 種について、試験管内における耐性獲得を検討したところ、階段状に耐性化し、最初 0.05 mcg/ml のものが 3 代目で 100 mcg/ml 耐性を示し、最初 0.2 mcg/ml のものは 3 代で 6.3 mcg/ml 耐性を示すに至り、さらに後者も 4 代目に 100 mcg/ml 耐性を示した。すなわち、非常に早期に耐性獲得する事実をみた。

この事実からも、この症例において EP 無効は明らかであるが、耐性ブドウ球菌の化学療法上、とくに PC に代るべきものとして注目されている EM にも、この例におけるごとく、短時日に急激に耐性獲得をする *Staph. aur.* のある事は、充分に考慮されねばならないであろう。

(42) 小児科領域に於ける Chloramphenicol Acid Succinate の臨床的応用

内村良二・中沢進

岡秀・大石久

昭和医大小児科

新井蔵吉

昭和医大中央検査所細菌部

溶解度が高く (50%) 静注、筋注、皮下注射、局処注入の可能な点の特徴とする Chloramphenicol Acid Succinate (CM. Succ. と略記) を使用しての臨床的検討を行ない、次の成績を得ることが出来た。私達の行なつた血中濃度の測定法は鳥居・川上氏等の溶連菌 COOK 株を標示菌とする重層法に従い、筋注は 1.0 g を 5.0% 葡萄糖液 5.0 cc で溶解して臀筋に、静注は 20.0 cc で溶解し肘静脈に 1~2 分間を要して徐々に注入した。局処注入は 2.0 cc、0.1 g 溶解のものを使用した。

(A) 血中濃度の消長

(成人に就いて)

同一時に CM. Succ. 1.0 g 筋注、静注並びに従来の筋注用 CM 1.0 g 筋注を隔日に行ない、10 分、1, 3, 5, 8, 8, 24 時間目の血中濃度を測定した。すなわち、CM. Succ. 1.0 g の筋注によつて 8 時間目迄懸濁 CM 注射時の約 2~4 倍迄の血中濃度が証明され、静注 10 分後の平均値は 23.3 mcg/ml という高い値であり、8 時間目迄同剤を筋注した時より高い血中濃度の持続するこ

とを認めることが出来た。

12 年 6 カ月の男子に本剤 0.5 g の筋注並びに静注を行なつた際には成人に 1.0 g を注射した場合と類似した血中濃度であつた。

(小児に就いて)

5 人を小児に 1 回 0.5 g を筋注した場合の成績であるが、その平均値は 1 時間 14.5, 3 時間 11.5, 5 時間 7.5, 8 時間 4.8, 24 時間 1.5 mcg/ml で Peak は 1 時間目にあり、1, 3 時間目の移行濃度は成人に 1.0 g 筋注した場合より高く又 0.5 g 筋注の場合年少小児の方の血中濃度が高く出る結果が得られた。

(B) 小児感染症の予防と治療成績

40 例の小児の急性感染症並びに感染予防に使用し、感染予防の対象には注射局処の反応を同時に観察する目的から兎唇手術後の 2 例の乳児に使用し、本剤を中心として治療を行なつた感染症は 10 種類 38 例中 14 例は主として静注を行ない、他は筋注を行なっている。

兎唇手術後の感染予防は 1 回 0.5 g 1 日 1 回、5~6 日間の使用によつてその目的を達することが出来、注射終了後も局処に硬結その他の他覚的な所見を認めることが出来なかつた。

以上の結果、CM 適応症と思われる小児急性感染症は学童期に於いては、1 回 0.5~1.0 g 乳幼児 0.25~0.5 g 1 日 1~2 回の筋注並びに静注の適宜期間の実施によつて大半満足な治療成績が得られることが多く、高熱を伴う感染症には本剤の静注が劇的な効果をもたらすことが多いと思われる。私等の本剤を主体として治療した 40 例の小児急性感染症中全例に治療効果を認めることが出来た。

なお生後 1 カ月の新生児葡萄球菌敗血症を本剤 250 mg 1 日 1 回、連続静注によつて病状の著しく好転した症例を経験しているが、この外私等の本剤による治療中筋注を行なつた注射回数 90 回、静注 40 回、局処注入 8 回であつたが筋注局処に何等かの他覚的な病変の出現をみた症例又は静注中に口内苦味を訴える以外に局处的、全身的副作用を伴つた症例には遭遇しなかつた。

なお最近小児鼻咽頭粘液から分離した病原性葡萄菌の CM に対する感性態度に就いて検査した結果では 371 株中 10 mcg/ml 以上が 4 株という成績からみて、葡萄菌感染症の治療にも本剤の注射が好適なものと思われる。

(43) Chloramphenicol acid succinate の臨床経験

石山 俊次・隅田 正一・工藤 三郎

関東通信病院外科

Chloramphenicol コハク酸エステルである Chloramphenicol acid succinate について 5 月下旬以来臨床実験の機会を得たので報告する。静注、筋注、内服のときの血中濃度について述べる。

血中濃度は大腸菌を試験菌とし、重層法により測定した。静注の場合の血中濃度については、体重 46 kg~51 kg の腎機能に異常のない成人男子に Succinate 1.0 g 静注した場合、投与後 5 分で最高濃度に達し、平均 29 mcg/ml, 30 分 18.5 mcg/ml, 1 時間 16.5 mcg/ml, 3 時間 11.1 mcg/ml, 6 時間 6.3 mcg/ml, 12 時間 3.7 mcg/ml で高い血中濃度をしめし、24 時間でも痕跡程度証明された。次に 0.5 g 静注の 3 例では静注後 5 分で最高濃度に達し、平均 7.0 mcg/ml, 30 分 6.2 mcg/ml, 時間 6.7 mcg/ml, 3 時間 4.9 mcg/ml, 6 時間 3.4 mcg/ml, 12 時間 0.9 mcg/ml であつた。以上の様に 0.5 g 静注では 1.0 g 静注に比しかなりの差がみられた。次に 1.0 g 筋注の場合の血中濃度は 1~2 時間にみられ、平均 30 分 4.9 mcg/ml, 1 時間 7.3 mcg/ml, 2 時間 7.7 mcg/ml, 4 時間 5.1 mcg/ml, 6 時間 3.7 mcg/ml, 12 時間 0.7 mcg/ml, 24 時間でも痕跡程度証明された。尙 Chloramphenicol acid succinate は内服しても比較的高い血中濃度が証明された。以上 Succinate 1.0 g 静注、0.5 g 静注、1.0 g 筋注、1.0 g 内服及び普通の CM 1.0 g 筋注の場合の血中濃度を比較してみると、Succinate 1.0 g 静注と 0.5 g 静注とでは 0.5 g 静注は 1.0 g 静注の半分以下の血中濃度であつた。

懸濁 CM 1.0 g 筋注では 30 分 2.5 mcg/ml, 1 時間 3.1 mcg/ml, 2 時間 2.7 mcg/ml, 4 時間 2.5 mcg/ml, 6 時間 1.8 mcg/ml, 12 時間 0.8 mcg/ml の血中濃度をしめし、Succinate 1.0 g 筋注に比しはるかに低い血中濃度であつた。以上の様に Succinate は静注、筋注いづれも普通の CM 1.0 g 筋注に比し高い血中濃度をしめし、又内服でも 1 時間 3.1 mcg/ml, 2 時間 4.5 mcg/ml, 4 時間 4.0 mcg/ml, 6 時間 2.0 mcg/ml, 12 時間でも測定可能な血中濃度をしめた。

臨床成績。現在までに Succinate で治療した症例は 10 数例になるが、著効をしめたものは 5 例で炎症症状の比較的初期に充分に治療されたものである。主なるもの 3 例について臨床経過を述べると、

9 才 3, 虫垂炎性限局性腹膜炎虫垂切除術施行

術後第 5 病日より Rest abscess 及び手術創化膿の症状を呈し、第 7 病日より、Succinate 0.5 g 宛 1 日 2 回筋注、投与後 4 日目に下熱、投与総量 4.5 g で再発する事なく全治退院した。

50 才 6, 右腓腸筋炎

右下腿屈側に手掌大発赤、瀰漫性腫脹、搏動性激痛著

明、体温 38.5°C、穿刺膿汁(一) よつて冷湿布及び Succinate 0.5 g 宛 1 日 2 回筋注、投与後 4 日目に下熱、総量 7.0 g にて臨床症状全く消失した。

2 才 8、顔面蜂窩織炎

来院時顔面右半分浮腫状に腫脹、発赤、疼痛著明、体温 39°C Succinate 0.25 g 宛 1 日 2 回筋注 24 時間投与後下熱、総量 2.0 g にて全治退院した。

無効例、乳腺炎及び腋窩淋巴節炎の 2 例で Succinate 治療にも拘らず病勢の進行したものである。このようにわれわれの臨床症例の治療経験では 0.5 g 宛 1 日 2 回筋注、或は 1.0 g 1 日 1 回筋注で良好な成績を得た。しかしながら血中濃度の成績からみると成人における耐性ブドウ球菌感染症の治療の場合には 1.0 g 宛 12 時間毎の注射が必要ではないかと考える。Succinate は静注、筋注、皮下注射、いずれの投与形式も可能であり、かつ内服でも有効な血中濃度が得られた。

このように同一製剤で静注、筋注、皮下注射、内服で有効に作用し得る製剤は、従来その類をみない優れたものである。臨床使用例で全く副作用はみられなかつた。

(44) 産婦人科領域に於ける Chloramphenicol acid succinate (sodium salt) の臨床的検討

藤井吉助・張南薫・砂田裕和
野原俊一・太田為雄

昭和医科大学産科婦人科学教室

従来、難溶性であるため懸濁筋注製剤のみが使用され静注は不可能であつた Chloramphenicol (CM) の欠点を補う高溶解性の Chloramphenicol acid succinate について臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1. 溶解性については、蒸留水、生理的食塩水、5%~20% 糖液に極めて好く溶けることを経験した。
2. 婦人について、1 g 1 回静注後の平均血中濃度は、Peak が 30 分目にあり、平均 12 mcg/ml 程度であり、持続は 12 時間程度であつた。
3. 本剤と懸濁筋注用 CM 1.0 g 筋注後の血中濃度を Cross over test により比較すると、Peak は本剤 1 時間目にあり平均 5.2 mcg/ml であるに比し、懸濁筋注用は Peak が 3~6 時間目にあり 3.75 mcg/ml であつた。持続の点では、6 時間以後は懸濁筋注用の方が高く持続も長かつた。
4. 1.0 g 静注後の母乳中濃度は血中濃度に引き続いて速かに高くなり、Peak は 30 分~1 時間目にあり、10 mcg/ml 程度であり、10 時間迄、有効濃度を母乳中に保持した。

5. 1.0 g 1 回静注後 24 時間以内の尿中排泄率は 13.6% であつた。

6. 臨床効果については、産褥熱、腎盂炎、乳腺炎、骨盤腹膜炎、手術後感染予防などの産婦人科感染症に対し、満足すべき効果を取め、良好な感染予防の成果を取めた。

7. 副作用については、静注後の血管痛、静脈損傷、血栓形成、全身熱感、悪心、顔面紅潮などの全身的不耐薬性現象は全くなく、筋注時も局所の著しい疼痛、硬結、発赤などはなく一時的疼痛のみであつた。

(45) 外科疾患に於ける Chloramphenicol acid succinate の臨床

石井良治・半谷真
慶応義塾大学医学部外科教室

外科領域に於ける抗生物質の使用は炎症の増悪、術後感染予防を主としている。クロラムフェニコール、テトラサイクリン系、エリスロマイシン等はこの目的に有効ではあるが、術後患者、特に腹部手術後の経口投与不利の一時期には不適當である。従来これ等製剤の静注用は主に点滴使用にのみ用いられたが、Chloramphenicol acid succinate は直接静注可能の点で注目される。吾々は慶大外科に於てこれを使用し、次の様な成績を得たので報告する。

使用法は 1 g の (CMAS) を 20 cc の生理的食塩水に溶解し 2~3 分の時間をかけて直接静注した。通常 1 g 1 回 12 時間毎に使用した。臨床例は外来 2 例、入院患者 20 例、計 22 例に使用した。腹部疾患では症例 5 の急性膵臓炎、症例 8 の胆嚢炎は手術を行わずに治癒している。症例 1 蜂窩織炎、症例 2 腎部筋炎、症例 3 の虫垂炎手術後、術創感染の軟部組織感染症に (CMAS) を使用し、何れも切開をせずに治癒している。症例 10 は虫垂炎手術後で、手術時腹腔内汚染、術創汚染があつたが化膿をみていない。

症例 22 の頸部蜂窩織炎は、肺癌の患者で発声、嚥下障害著明な重症例で、切開排膿により CM 感受性黄色ブドウ菌を証明し、CM 筋注 1 回 1 g 12 時間毎 5 日間計 10 g を使用したが、39°C の発熱弛張し、症状は軽快しなかつた。CMAS 1 回 1 g を 12 時間毎静注開始した所、2 日目に発声可能、水も飲める様になり、臨床症状も軽快したが再度膿瘍形成をみ、切開により多量の排膿を認め、以後減少せず死の転帰をとつた。

次に之等疾患を疾患種類別に治療効果を検討してみると、腹腔内感染症 6 例、軟部組織感染症 7 例、術後感染予防 7 例、その他 2 例となつている。その他の例は膿胸

及び胆石症術後、発熱不詳の例である。95% が有効であり、特に腹腔内感染及び臓器感染症、軟部組織感染症では効果がある。腹部感染症に有効である事は、従来少なくなっているこの種疾患の治療効果を更に期待出来る事と考える。

効果不明の1例は症例22の頸部蜂窩織炎である。次に著効例の治療効果の現われた日数を発熱、局所に見、白血球数等よりみると静注開始後2日目、即ち3g~4g使用後より治療効果が上っている。この事は従来の抗生物質の経口、筋注製剤では余り認められず、直接静注使用法の速効性が証明出来る。

次に症例別に2, 3検討してみると症例2の右臂筋々炎は来院時右下肢の運動障害、38.5°Cの発熱あり右大臂筋部に一致して腫脹、圧痛著明、白血球数13,000であった。CMAS 0.5g 12時間毎静注を開始し翌日腫脹は変らなかつたが圧痛は稍軽快し、3日目以後平熱となり、局所の腫脹疼痛はなくなり、4日目僅かに圧痛をみとめる丈となり治癒している。この例は従来の化学療法では、或は切開を行わねばならないものと思われたものであるが、高単位の血中濃度を示し得るCMASの直接静注法が効果があつたと思う。

症例3は虫垂炎手術後の創感染で、手術は殆ど無菌的に完了したものであるが、術後、37.5°C前後の発熱が続き5日目より局所の圧痛と共に次第に炎症々状を呈して、8日目には38°Cの発熱をみている。術創周辺は軽度の蜂窩織炎様症状がありCMAS 1gを12時間毎投与した所2日目には平熱となり、局所の発赤、腫脹は軽快し、以後化膿をみないで治癒した。この例は術後Mycillin 1本を12時間毎5日間計10本を使用しているが、4~5日目には化膿をみず所謂遷延性化膿のおそれが当然あつた訳で、これが僅かにCMAS 4g使用により軽快治癒した事は注目される。

症例6は某医にて穿孔性虫垂炎手術後、開腹術を受けたが38.5°Cの発熱とドレーンよりの排膿が多量で当外科に入院した。腹部全体に腹壁緊張著明、排膿は濃厚多量で、CM感受性の*E. coli*で、白血数12,000であった。入院後CM筋注1gを12時間毎3日間投与したが発熱は持続し、排膿量も変わらず、腹部所見も余り変化がなかつた。CMAS静注を開始した所2日目に37°C台に下熱し、排膿量減少して来たので一時中止した所翌日再び発熱をみ、右季肋部に圧痛抵抗をみとめたので、再びCMAS静注を開始し4日目に完全に平熱となり、腹膜炎刺激症状は好転した。この例は起炎菌がCM感受性であるに拘らずCM筋注では効果が不充分であつたものと思われ、静注使用に依りはじめて速かに軽快したものである。感受性菌であつてもこの様な重症感染症には

高濃度で病原菌に作用する抗生剤の投与法を選択しなければならない。

症例8は右季肋部痛、発熱を主訴とし来院時38.5°C、右季肋部に圧痛著明、腹壁緊張をみとめた。尿中ビリルビン陽性、白血球数11,000であつた。CMAS 1回1gを12時間毎使用し翌日腹壁緊張は消失し、2日目には抵抗のみとなり漸次軽快治癒した。この例は投与後48時間目既に炎症々状がとれており、この投与法の効果を現わしている。

次にCMAS 1g投与時の血中濃度をCOOK株を使用、鳥居氏重層法により測定した。1時間値は最高14.5 mcg/ccを示し、平均10.5 mcg/cc、6時間後尚5.24 mcg/ccの平均値を保ち、12時間後約1.0 mcg/ccの値を示した。静注では注射直後からかなり高い血中濃度を示すので、病原菌に作用する影響も大きく、6時間、12時間目の血中濃度からみて、注射間隔は8~12時間毎投与で充分な効果を期待出来ると思う。

副作用

22例中18例に注射施行中口中苦味感があつたが、注射終了後間もなく消失している。内1例は静注開始約1分頃全身の熱感を訴え、軽度の胸内苦悶があり、この患者は2度之を経験している。この副作用も注射時間を更に延長することにより殆ど之を訴えなかつた。

結 語

外科疾患22例にCMAS静注を使用し、以上の結果を得た。重症感染症及びCM感受性菌による感染症で経口、筋注製剤の効果が無い症例にも試みるべきであろう。この様な投与法は感染症に対する抗生物質の効果を更に高める事と思う。

(46) 小児科領域に於ける Chloramphenicol acid succinate の臨床使用成績

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊
東大分院小児科

抗生物質投与の際、小児科領域に於いては、薬剤の服用出来ない症例や、経過が急激なため速かに高い血中濃度を必要とする場合が屢々ある。その上、乳幼児で静脈注射が困難な時には、どうしても筋注剤に頼らざるを得ない。

Chloramphenicol筋注剤もこの意味で広く用いられてはおつたが、従来の懸濁用Chloramphenicolでは血中濃度のpeakが必ずしも高くなく、又、注射する側からみても、かなり太い針を用いないと、注射中に針がつまってしまう不便があつた。

この点 CM-Succinate は溶解度が高く、筋注によって速かに高い血中濃度が得られ、その上静脈注射にも使用出来る利点がある。

3 例の小児に 25~30 mg/kg 1 回筋注後の血中濃度を、懸濁用 CM を cross over した成績を述べる。方法は鳥居、川上の重層法で、試験菌は大腸菌 NIHJ 株を使用した。

Succinate 筋注後 2 時間目の peak は平均 8 mcg/cc 以上に達し、以後徐々に下降し、12 時間では 2.5 mcg/cc、24 時間では 1 例は証明されず平均 1.5 mcg/cc となり、従来の懸濁用 CM に較べて 8 時間前後までは明らかに高い血中濃度を示すが、prolongation はやや短い傾向がある。

次に 50 mg/kg 筋注後の血中濃度を比較すると、更に明らかな差がみられる。

即ち Succinate では 2 時間後の peak が平均 20 mcg/cc となり、以後急速に下降するが、12 時間後でも 4.8 mcg/cc、24 時間では 1 mcg/cc 程度になり、平均 18 時間位までは明らかに Succinate の方が高い血中濃度を示した。

即ち、CM-Succinate 筋注後の血中濃度は懸濁用 CM に較べて、peak が高く、30 mg/kg では約 8 時間、50 mg/kg では 12 時間以上高い濃度を保つが、24 時間後では、懸濁用 CM に比較してかえって低くなる傾向がみられた。

この成績からみて、中等症の小児感染症の治療には 25 mg/kg を 1 日 2 回、又は 50 mg/kg なら 1 日 1 回の筋注で、十分な効果が期待出来るように思われる。

CM-Succinate 静脈注射については健康成人 3 例に 250 mg、他の 3 例に 1 g 静注後の血中濃度をしらべた。その値を平均すると、250 mg 静注では peak が余り高くななかつたが、1 g では約 20 mcg/cc の高い peak を示した。

小児、殊に乳児では静脈に注射するのがむづかしい場合が多く、一般的治療法として広く使用出来ないし、簡単な筋注によつても充分の効果が期待出来るので、私達はもつぱら筋注によつて治療効果をしらべた。注射法は Succinate 1 g に 3.8 cc の 5% 葡萄糖液を加え、25% の濃度とし、臂筋に注射した。投与量は中等症の場合 25 mg/kg を 1 日 2 回、又は 50 mg/kg を 1 日 1 回、化膿性髄膜炎その他の重症例にはその倍量与えた。治療効果の判定は私達が従来抗生物質判定基準に用いている方法で 48 時間以内に主要症状の激減したもの乃至それ以上の効果のあつたものを有効とした。

急性咽頭炎及び急性気管支炎の所謂急性気道感染症にはウイルスによるものが多く、その効果が必ずしも確実

でないのは当然であるが 28 例中 19 例 (67.8%) に有効であつた。急性肺炎の有効とある 1 例は、使用後 48 時間に下熱傾向がみられなかつたので一応無効例に入れたが、呼吸困難はとれ、全身状態の回復はみられた例である。

化膿性髄膜炎の 2 例には 50 mg/kg を毎 12 時間の筋注で著効をみたが、他の 1 例は 48 時間後下熱をみられないうちに転院したため効果が不確実であつたが、一応無効例に入れた。敗血症の 1 例は、1 か月の乳児で生来発育悪く、新生児皮下脂肪壊死症のため某皮膚科で治療中、全身衰弱甚だしくなり、葡萄球菌性敗血症を併発し CM-Succinate 300 mg 1 回筋注したのみで充分の抗生物質療法を施行出来ぬうちに死亡した例である。血液から分離した葡萄菌は PC TC に耐性、Oleandomycin、Erythromycin に比較的感受性で、Chloramphenicol には著しい感受性を示したこと、もつと初期に充分の治療が出来れば、効果がみられたものと思われる例である。

急性消化不良症 6 例中 5 例に有効で、1 例の大腸菌 O-25 による下痢症には著効を奏した。急性大腸炎 3 例中、O-126 による 2 例にも有効であつた。

細菌性赤痢の 2 例はいずれも Group B Type 2a によるもので、注射翌日より下熱、2 日目より便性好転がみられた。

膿皮症は使用後 Pyodermie の増加がなくなり、周囲の発赤が消褪したが、無効の 1 例は 50 mg/kg 1 回注射翌日局所の疼痛が強いため注射を中止した例である。

感染予防には 1 例の急性腎炎患児と 1 例の鼠蹊ヘルニア手術後に 30 mg 1 日 1 回 5 日から 6 日の使用で効果がみられた。

副作用は筋注回数 329 回のうち、1 例注射 24 時間後局所に硬結及び疼痛を訴えたが、発赤はみられず、他は注射した時に一時的疼痛を訴えたのみで、なんらの病変もみられなかつた。

成人に 1 g 静注した場合は一時的に苦味を訴えたが、全身的な副作用は 1 例もみられなかつた。

以上、CM-Succinate の血中濃度について従来の懸濁用 CP と比較すると、prolongation はやや短い傾向があるが、血中濃度の peak が急速に高くなる。又中等度の小児急性感染症の治療には、25 mg/kg を 1 日 2 回又は 50 mg 1 日 1 回で充分の効果が期待出来る。副作用としては注射局所の一時的疼痛のほか認むべきものはほとんどない。又水溶性であることから、注射中針のつまる心配がなく、注射する側からみても従来の懸濁用に比較して使用し易い利点をもつ。

(47) Erythromycin Propionylester (Ilosone) に関する臨床的検討

中 沢 進・岩田正昭

福田寿夫・李 文 遷

昭和医大小児科

新 井 蔵 吉

昭和医大中央検査所細菌部

小 川 義 市

育仁会病院小児科

Ilosone は Erythromycin の Propion 酸 Ester であつて、STEPENS 並びに MURPHY 等の研究により、製作された物である。本剤の特長は Erythromycin base に比較して血中濃度が高く成る点であり、此の理由として胆道系からの排泄が非常に少い為に起る現象であるとされて居る。

本剤を使用しての抗菌価の消長、並びに治療成績については現在迄に多数報告されて居るが、私達も本剤の Capsule 及び錠剤を入手したので、Erythromycin base との服用後の血中濃度の消長を Cross over 法により検討する一方、小児急性感染症を本剤を主体として治療した所、認めるべき成績があつたので報告する。

定量法は、鳥居・川上両教授の溶連菌 COOK 株を使用しての重層法に従がい行なつた。

先ず Ilosone capsule と Erythromycin base を成熟家兎に投与し、其の血中濃度の消長を Cross over 法により検討した。1 回 250 mg, 500 mg を投与、1, 3, 5, 8, 24 時間目の成績を見て居るが、250 mg 投与では、1 時間目では Ilosone は Erythromycin base 0.8 mcg/ml に対し、2.5 mcg/ml と約 3 倍であり、3 時間目では Erythromycin base 0.6 mcg/ml に対し 1.5 mcg/ml と 2 倍以上であり、5 時間目では Erythromycin base が陰性であつたのに対し、Ilosone は 0.8 mcg/ml, 8 時間目でも 0.5 mcg/ml と云う値を示した。

500 mg 投与においては、250 mg 投与時より血中濃度は上昇して居り、1, 3 時間目においては Erythromycin base より上昇度が著明であつたが、5 時間目においてわずかにおとつて居た。又 24 時間目においては何れも陰性であつた。

次に小児に 250 mg, 500 mg, 625 mg の Ilosone 並びに Erythromycin base を投与し、血中濃度の消長を比較検討した。250 mg 投与時では Ilosone と Erythromycin base との間に殆んど血中濃度差を認めなかつたが、500 mg 投与では、各時間共に Ilosone が Ery-

thromycin base より高濃度であつた。又 625 mg 投与時においても 500 mg 投与時と同様の結果であり、500 mg 投与時よりも高濃度であつた。

又錠剤を、300 mg, 400 mg, 500 mg 小児に投与し、血中濃度を Cross over 法により検討した。300 mg 投与時における peak は 5 時間目にあり、Ilosone は 2.8 mcg/ml であるに対し、Erythromycin base は 2.3 mcg/ml であつた。24 時間目においても Ilosone は 0.2 mcg/ml であり、Erythromycin base では 0.27 mcg/ml であつた。一方 400 mg, 500 mg 投与においては peak は 3 時間目であり、Ilosone の方がわずかに高く、24 時間目における 500 mg 投与では Ilosone は 0.8 mcg/ml に対して Erythromycin base は 0.5 mcg/ml と云う成績であつた。

以上の結果を総合して見ると Capsule, 錠剤、いずれを使用しても Ilosone の血中濃度は、Erythromycin base に比して高濃度を示す傾向がある様であつた。

以上の基礎的実験成績を基として、私達は小児急性感染症の 7 種 23 例、即ち、急性扁桃炎 5 例、腺窩性扁桃炎 3 例、急性気管支炎 3 例、気管支肺炎 2 例、猩紅熱 3 例、淋巴腺炎及び蜂窩織炎 5 例、顔面膿痂疹 2 例であり此等を本剤を主体として治療してみた。

使用法及び、使用量は 1 回量 125 mg~250 mg, 1 日 3~4 回, 1 日量 370~1,000 mg, 投与日数 2~10 日間、総投与量 750~10,000 mg で、良効な結果を得た。副作用としては、23 例中嘔吐 1 例、食欲不振を訴えた者 6 例あつたが、副作用の為に治療を中止しなければならない者はなかつた。

以上より、小児急性感染症に Ilosone を使用する場合は必要量を算定してみると、軽中等症では、15~20 mg/kg を 2~4 日間、重症では、30~40 mg/kg を 5~10 日間投与すれば、満足な結果を得られると思う。

以上、Ilosone の服用後の血中濃度及び治療効果について、今迄に得た結果の一部について報告したが、此等の結果よりみて、臨床的に本剤は今後使用してみる価値のある製剤ではないかと考える。

(48) Sigmamycin 製剤の使用成績

於 保 英 彦・松 田 静 治

順天堂大産婦人科

TC と OM の 2:1 の混合剤である Sigmamycin 製剤、即ち TC 塩酸塩と OM との混合剤とその静注剤および glucosamine 添加 TC と Triacetyl-OM との混合剤である Cosa-Sigmamycin について産婦人科領域への臨床応用を試みた成績を発表する。

1. 血中濃度：ブドウ球菌 209 P を試験菌とする Two fold dilution method で測定を行なった。培地は Brain heart infusion (D.4 Ca) で pH 7.2 を使用した。対象は 4 例の健康成人に経口投与し、成績を Cross over で検討した。まづ Sigmamycin 500 mg の 1 回投与では 4 例とも 2 時間後に最小阻止しており、8 時間後にはかなりの減退を認め、即ち濃度としては 2 時間後に 1.64 mcg/cc, 6 時間後には 0.15 mcg/cc であった。Cosa-Sigmamycin 500 mg 1 回投与では 1 時間後にかなり高い濃度を示し、1.68 mcg/cc であり 2 時間後には 1:64 倍と最大の稀釈倍数を示し濃度では 2.40 mcg/cc であった。即ち両者の比較では Cosa-Sigmamycin は Sigmamycin に比べ吸収が速く且つ高く、最高では Sigmamycin の 1.5 倍となるが、持続時間はほぼ同じ成績であった。

2. Sigmamycin 経口剤：投与法は 1 日 1.0 g を原則として、9 例の尿路感染症に総量 2.0~5.0 g 投与し 7 例有効で *Escherichia*, *Pseudomonas* の 2 例は無効であった。有効例の菌消失迄の服用量は 1.0~2.0 g である。6 例の骨盤内感染症（骨盤腹膜炎、卵管温腫等）に 2.0~7.0 g 使用し執れも有効で、症状消失迄の日数は平均 2~4 日である。その他乳腺炎 3 例もすべて有効であった。

3. Cosa-Sigmamycin 経口剤：骨盤内感染症、産褥感染、尿路感染症等 11 例に 2.0~4.0 g 使用したが 8 例が有効であった。

4. 検出細菌の Sigmamycin 感受性：本剤使用時の検出細菌の Sigmamycin の感受性の分布は、ブドウ球菌では尿路由来株 0.625~3.12 mcg/cc, 化膿菌由来 1.0~3.12 mcg/cc, 桿菌のうち *Escherichia* では尿路由来株 3.12~12.5 mcg/cc で分布が広い。検出細菌の Sigmamycin 感受性と治療成績との関係を見ると、ブドウ球菌性は 12 例中 11 例有効、*Escherichia* は 8 例中 5 例有効、*Pseudomonas* では耐性株と臨床成績は一致している。

5. 静注用 Sigmamycin：使用法は Sigmamycin 500 mg を 5% ブドウ糖 500 cc に混入 1 日 1 回の点滴静注を行なった。入院患者 10 例の疾患（骨盤内感染症、頸癌術後腎盂炎、産褥感染、術後肺炎等）に使用し 9 例有効、1 例無効であった。

Sigmamycin の服用時の副作用は 29 例中 3 例に悪心、軟便を認めたが、執れも軽度であり、静注剤では持記すべきものを認めていない。

以上各種 Sigmamycin の使用成績を発表したが、吾領域では Sigmamycin 耐性の桿菌性疾患（尿路疾患）に遭遇することがある以外は本剤の治療効果は良効であ

り、今後は初期血中濃度の高い Cosa-Sigmamycin の応用が一層望ましいと考えられる。さらに静注用 Sigmamycin は重症感染症および緊急処置を要する際には持に応用価値があることを認めた。

(49) 各種 Sigmamycin に関する研究

内村良二・中沢進・大石久

辻武弘・岩田正昭・李文遷

昭和医大小児科

張南薫

昭和医大産婦人科

Sigmamycin (SGM) は、Tetracycline (TC) と Oleandomycin (OM) の 2:1 の混合剤であるが、我々は普通の SGM, TC₂: Triacetyl OM (TAO) 1 の合剤 Syrup, Cosa-TC (COTC) 2: TAO 1 の合剤、の 3 者についてその血中濃度を比較測定し、SGM-Syrup を小児科領域感染症に使用する機会を得たので報告する。

1. 血中濃度

使用菌株は溶連菌 COOK 株、生物化学的定量法の重層法によつて測定し cross over によつて比較した。

SGM, TC-TAO, COTC-TAO, 250 mg 小児に内服した場合、1, 3, 5, 8 時間後の血中濃度を測定すると、1 時間で 0.16 mcg/ml, 3.3 mcg/ml, 3.5 mcg/ml, 3 時間後 2.9 mcg, 3.7 mcg, 2.9 mcg, 5 時間後 1.5 mcg, 2.3 mcg, 2.3 mcg, 8 時間後 0.46 mcg, 0.64 mcg, 1.4 mcg で、500 mg 小児内服した場合は、1 時間後 0.45 mcg/ml, 2.6 mcg, 5.7 mcg, 3 時間後 4.1 mcg, 5.4 mcg, 5.7 mcg, 5 時間後 3.5 mcg, 4.6 mcg, 3.6 mcg, 8 時間後 2.5 mcg, 1.7 mcg, 1.8 mcg で小児の場合は 250 mg より 500 mg の場合の方が早い時間に高い値を示し、又各例とも 3 時間にて最高値を示し 5~8 時間有効血中濃度を維持継続した。3 者の内では COTC-TAO が一番高い値を示した。成人の場合も大体殆ど同様の結果が得られた。

2. 臨床成績

Triacetyloleandomycin と Tetracycline を 1:2 の割合に合剤とした Syrup 製剤を使用して小児感染症を治療した。治療用量は 1 日量乳児 10 cc (250 mg), 幼児 15 cc (375 mg), 学童 30 cc (750 mg), 使用日数は 2 日~6 日、使用総量は 20 cc~180 cc である。

急性咽頭炎 4 例、腺窩性扁桃腺炎 5 例、ヘルプアンギーナ 2 例、気管支炎 2 例、感冒性乳児下痢症 3 例、汗疹、頭部疹 3 例、顔面膿疱疹 2 例、急性大腸炎 1 例、猩紅熱 2 例、計 24 例である。年齢は 5 ヶ月~11 年 7 ヶ月、副作用は全例に認められなかつた。

症例 23 11 年 7 カ月, ♀猩紅熱, 高熱 (38~39°C) SGM-S, 1 日 30.0 cc (750 mg) 内服投与, 翌日平温 6 日間計 180 cc 使用順調に経過再発熱も見ることなく退院した。

症例 24 8 年 10 カ月, ♂猩紅熱, 同様 SGM-S, 1 日 30.0 cc 内服投与, 翌日下熱 6 日間計 180 cc 使用順調に経過退院した。副作用は認められなかった。

3 者比較血中濃度ではグルコサミンを含む Cosa TC-TAO の合剤が一番高い値を示した。

(50) 眼領域におけるブドウ球菌の諸 種抗生物質に対する感受性検査 成績

三国政吉・小林茂孝
石田恒雄・石田一夫
新潟大学眼科

近年各科領域に於てブドウ球菌持に耐性ブドウ球菌による感染症の増加が注目されている。従つてブドウ球菌の抗生物質感受性の推移はゆるがせに出来ぬ問題である。

私共は 1953 年に眼領域諸種感染症より分離したブドウ球菌 46 株に就て Roskild の Sensitivity Tablet を用いて検査した成績を報告したが, 1955 年には 120 株に就て濾紙を用いた寒天平板希釈法により検査した成績につき又 1957 年には同一方法により 100 株に就て検査した成績を報告しているが, 今回は 1959 年 4~6 月の 3 カ月間に潰瘍性眼瞼縁炎 93 例, 麦粒腫 7 例の病巣から分離した 100 株に就て前回同様平板希釈法により検査したので, その成績を簡単に報告した。

被検 100 株の生物性状検査で Coagulase 産生株は 90% にみられている。これは河盛, 石山等の外科感染症に於ける報告より稍高率である。Mannitol 分解は 95% で両者略併行している成績である。

21 種のブドウ球菌ファージを用いて 型別を行なつたが型別可能株は 36 株, Coagulase 陽性株の 40% が可能であつたが, これは羽深, 石山等の報告より可能株が稍少ない成績である。可能 36 株中 Mannitol 分解は 35 株, 溶血素産生 32 株, Gelatin 液化は 29 株であつた。型別可能 36 株中 II 群が最も多くて 14 株, III 群が 12 株でこれに次ぎ, I 群 6 株, 混合群 4 株の順となる。Phage 型と菌採取地域との関係をみたが特別地域による持定の型はみられなかった。又疾患と phage 型の関係でも持にどの疾患に持定群が多いと云う様な関係はみられなかった。

以上 100 株に就て Penicillin (PC), Streptomycin (SM), Neomycin (NM), Kanamycin (KM), Chloram-

phenicol (CM), Tetracycline (TC), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OLM) 及び Sigmamycin (SgM) の日常多く使用される 9 種の抗生物質に対する感受性を測定し各発育阻止濃度別の分布を検討してみた。この分布の状態を 1955 年及び 1957 年の成績と比較してみると, 先づ PC は 55 年及び 57 年には 500~<1,000 u/cc に分布の大きな山があり, <0.25 u/cc に小さい山がみられたが今回は大きい山は 10~100 u/cc の範囲に拡がつてあり, 次いで <0.25 u/cc 及び >1,000 u/cc に小さい山がみられ 3 峰性の分布を示しているから高度に耐性の株が減つて中等度耐性の株が増えたことになる。

次に SM は 55 及び 57 年には何れも分布の山は 50 mcg/cc を頂点とし, 57 年には >50 mcg/cc の株が 33% もあるが, 今回は 25 mcg/cc を頂点として 10~50 mcg/cc に大部分の 76 株が分布し, 分布領域は稍好感受性側に移つて, 57 年にみられた耐性度の高い株も減少している。

NM は 57 年には 25 mcg/cc を頂点とし 10~50 mcg/cc の範囲にあり, 大部分中等度感受性であるが, 今回はこれが好感受性側に移動し 2.5 mcg/cc を頂点としてその前後に分布している。

KM は 5 及び 10 mcg/cc を頂点とし稍広い範囲に分布している。

CM は 55 及び 57 年とも 10 mcg/cc に単峰性の山が在り 57 年には 25 mcg/cc がふえて感受性が稍低下してみられるが今回は 10 及び 25 mcg/cc とも激減し 5 mcg/cc に高い山があり好感受性株が大部分を占めている。

TC 系抗生物質は 55 及び 57 年には殆んど大部分が 1 又は 2.5 mcg/cc に限局して分布し狭い範囲に在るが, 今回の TC の成績では山は同様 1 mcg/cc に在るけれども山が低く 37% と分布株数が少くなつてゐる。2.5, 5 及び 100 mcg/cc 等に分散して分布し, 中等度に感受性の低い株の増加が目立つている。

EM は 1955 年には 0.5 mcg/cc に, 57 年には 1 mcg/cc に頂点があり何れも 0.25~1 mcg/cc の範囲に殆んどの株が分布しているが, 今回は 0.25 mcg/cc を頂点とし 0.1~0.5 mcg/cc に大部分がある。又 OLM は 57 年に 1~2.5 mcg/cc が殆んど大部分であり, 今回は 0.1~0.25 mcg/cc に分布して EM 群抗生剤の感受性は相変らず高いと云うことが出来る。

SgM は 1957 年には 0.75 mcg/cc と 1.56 mcg/cc に分布の山があり今回は 1 mcg/cc に山があつて感受性の変動は殆んどみられていない。

以上 100 株に就て PC は 1 u/cc, SM, NM, KM 50 mcg/cc, CM 25 mcg/cc, その他は 5 mcg/cc 以上を

耐性とし、PC 25 u/cc, SM, NM, KM は 100 mcg/cc, その他は 50 mcg/cc 以上を高耐性とする、PC 耐性株は 86% で最も多く、SM 32%, TC 22% の順となり他は 2~5% と少く、高耐性株は PC 72% で最も多く、SM 11%, TC 8% がこれに次ぎ、他は 1~4% である。

これら耐性株の 1953 年以降の推移をみると PC 耐性株は逐年漸増しているが 59 年に至り高耐性株の減少傾向がみられる。SM では 55 年に急増し、57 年には高耐性株の増加が目立っているが 59 年には耐性、高耐性株とも殆んど半減している。この PC 及び SM 耐性株の減少は PC アレルギー発現以来 PC の使用が減少し、又 PC 或は PC と SM を含む点眼薬が余り使用されなくなったことによるものではないかと考える。

NM 耐性株も 57 年に比較して減少しているが、NM は点眼薬として一時頻用されたが最近は余り用いられない為かと思う。

CM 耐性は 53 年にはなく、55 年に僅かにみられ、57 年に軽度耐性株の増加傾向がみられたが今回は減少して 55 年時と略等しく耐性株は少い成績である。CM は副作用がなく、力価の持続性がよくて便利であるため PC アレルギー発現以来これに代つて頻用されているにもかかわらず耐性菌の僅かなことは注目すべきことである。

TC 系抗生剤は 1953 年以来 57 年迄耐性菌は極く少なく殆んど増減はなかつたが、今回は耐性株が可成り増加している。このことは TC 系抗生剤が近年眼科のみならず各科で著しく使用されている事から首肯し得るところである。

以上 100 株中全抗生物質に感受性の株は 8 株で、2 重以上の重耐性株は 39 株、7 及び 8 重耐性も各 1 株宛ある。最も多くみられる組合せは PC, SM, TC の何れか 2 又は 3 種を含む組合せであつた。

これら耐性株について抗生物質感受性と Coagulase 産生能との関係を検討してみたが、PC 及び SM 耐性は陽性株に多くみられているが、その他は株数が少く尙検討を要する成績であつた。

抗生剤感受性と phage 型の関係に就ても検討したが特別の関係は認められなかつた。

おわりに以上の仕事に就て種々御援助頂いた予研細菌部 福見部長、並に羽深先生にお礼申し上げる。

[5 追加]

福井 新・片桐敏郎・山中豊磨(弘前大学大池内科)

結核に対して化学療法と X 線療法との併用を実験的ならびに臨床的に試みたので報告する。結核海猿に SM・INH・PAS 治療と X 線照射との併用を試み、SM・INH・

PAS 治療群、SM・PAS X 線治療群、NH・PAS X 線治療群、X 線治療群、対照群とそれぞれ比較検討した結果 SM・INH・PAS 治療と X 線照射と併用することが最も治療効果が大いことを知つた。すなわち、実験結核症においては、化学療法と X 線療法とを併用することは、結核の治療には有利である。また、15 名の肺結核患者に化学療法と X 線照射療法との併用を試みた。結核腫 2 例、空洞 11 例、浸潤性 2 例で、著明改善 1 例、中等度軽快 5 例、軽度軽快 5 例、不変 4 例で、悪化例なく、また副作用は認められなかつた。稀に化学療法 2 クール以上の使用で空洞に改善の認められなかつた例に X 線療法を併用すると、空洞の縮小が認められた。

[10 追加] 谷奥喜平(信大皮膚科)

難治性の癰腫症と易治性の癰の血清 γ -グロブリン値を比較すると、前者が低い。これに γ -グロブリンを投与すると著効を呈する場合が多いが、約 1 カ月後再発することがある。この再発時の γ -グロブリン値は正常値より高い。従がつて、低 γ -グロブリン患者の感染の原因は γ -グロブリンの低下と細菌のみによるのではないと考えられる。

[11 質問] 谷奥喜平(信大皮膚科)

スルファミンとグルクロン酸の結合したものは生体内では活性を呈さないものである。と云うのは、スルファミン剤の Diaminodiphenylsulfon の N_1 -グルクロン酸抱合体は pH 6 前後で分解するので、炎症部ではこの抱合体は分解して Diaminodiphenylsulfon となつて抗菌作用を呈すると考えられる。

[11 回答] 西村治雄(塩野義研)

グルクロナイドは活性がないものとする。すなわち最近 Roche から送つて来た Madribon のグルクロナイドの抗菌力を検したところ、認める活性はなかつた。更に、尿中排泄物質の定量として Koehler の方法による醋エチでふつた水層、すなわちグルクロナイドが存在する部を paper chromatography で行なつたところ、グルクロナイドの R_f を示す部分は全く阻止帯を示さなかつた。文献によるとおり、経口投与後グルクロン酸結合が切れて活性を示すことは考えられる。

[26 質問] 勝 正孝(慶大三方内科)

1) 最近抗生剤の普及に伴ない検出率の低下の傾向はないか。

2) 急性敗血症の原因菌は抗生剤時代の前後によつて種類が変わらないか。例えば、以前は溶連菌が多く、その後ブドウ球菌が増したというような。

3) 血液培養になにか工夫をしたか。培地何 cc に血液何 cc 位を入れるか。

[26 回答] 明石哲二(東大上田内科)

- 1) 最近の検出率は 60~70% である。
- 2) 初期とこの 2, 3 年の菌の分布については、はつきりしないが、あまり差がない印象をうけた。
- 3) 培養方法には多数あるが、液体培地による大量培養、肝々ブイヨンによる方法なども行なつた。

[41 追加] 谷奥喜平 (信大皮膚科)

Demethylchlortetracycline と Chlortetracycline との血中濃度を比較すると、前者 600~700 mg (1 日分 4) と後者 1,000 mg (1 日分 4) とはほぼ同様のカーブを描く。EM と EM-propionate とを血中濃度より見ると大差がなかった。

[48 質問] 中島 精 (慶大産婦人科)

第 3 例の点滴陣痛促進の際に使用されたようであるが、臍帯の血中濃度を測定したが。また新生児に対して何の影響もなかったか。

[48 回答] 於保英彦 (順大産婦人科)

Sig, M 静注剤の血中濃度は測定していない。新生児にも影響を認めなかった。

[50 追加]

河田 昭 (東北大眼科・白河厚生総合病院)

私も昭和 34 年 2 月から 8 月まで、福島県白河厚生綜

合病院において、眼化膿巣から分離した黄色葡萄球菌 76 株の 5 種抗生物質に対する感受性を測定した。

PC はブイヨン希釈法を使用、0.1 u/cc 以下、3.9%、0.1~1.0 13.2%、10~100 22.4%、100 以上は 59.2% である。以下は感受性ディスク使用、極めて感受性株はストレプトマイシン 2.6%、テラマイシン 60.5、クロマイセチン 14.5、ロイコマイシン 13.2、耐性株はストレプトマイシン 15.8、テラマイシン 3.9、クロマイセチン 0、ロイコマイシン 1.3 であつた。

[50 追加] 美甘義夫 (関東中央病院・三栄病院)

抗生物質耐性の問題はだんだん重大となつていくが、同じ病院でも各科で分離される耐性株の頻度に差はないか。また、この際各研究者の耐性株頻度のデータを発表されたい。

[50 追加] 三国政吉 (新大眼科)

ブドウ球菌の感受性分布の状態は各科により、またその菌採取地域の抗生物質使用状況により異なるもので、私共は眼領域諸種疾患における分布の状況を逐年調査した。眼科においては、局所に高濃度が作用するので、他科に較べて抗生剤使用状況に耐性発現が左右される率が大きいのではないかと思う。