

近畿支部第7回総会講演要旨

昭和 34 年 11 月 14, 15 日 神戸医科大学講堂

(1) 臨床細菌検査室で行なつた最近 1 年間の細菌検査成績

塩田憲三・前田泰生・松本要三
大阪市大小田内科

化学療法剤や抗生物質の使用が容易になり普及されるに及んで、細菌側ではそれら薬剤に対して次第に抵抗性をもつようになり、これがため化学療法剤、抗生物質の撰択、施行が複雑化して来た。すなわち充分な細菌検査の成績を得るまでの薬剤の撰択、施行、或は検査施設の不十分な場合には、単にその化学療法剤や抗生物質の持つ抗菌スペクトラムのみに頼ることは出来ないと思われる。

そこで吾々は最近の化学療法剤、抗生物質と各種細菌との間の関係を知るために、昭和 33 年 8 月以降の 1 年間に亘つて本大学中央細菌検査室で行なつた、外来及び入院患者からの、結核菌を除く、一般細菌検査 1,933 件より得た成績を纏め、薬剤使用の示唆を求めた。

検査材料は喀痰 241, 尿 377, 胆汁 168, 血液 200, 膿 393, 咽頭扁桃の膿栓 17, 脳脊髄液 30, 腹水 29, 分泌物 77, 穿刺液 58, 尿便赤痢菌及びアメーバ 258, 尿便一般菌検査 64, その他 21 件の 1,933 件である。

喀痰では連鎖球菌が 199 例で最も多く、ブドウ球菌、G(一)桿菌、かび類、ナイセリアが此に続いている。菌陽性率は 90%, 菌陽性材料中に存在する細菌の種類数(平均菌種数)は平均種 2.1 類になる。尿では G(一)桿菌が 162 例、ブドウ球菌が 112 例で多く、連鎖球菌、かび類が此に続き、陽性率は 77.7%, 平均菌種数は 1.3 である。血液からはブドウ球菌 10, G(一)桿菌 4, 連鎖球菌 3 例を認めたが、陽性率は 8.5%, 平均菌種数は 1.1 であつた。胆汁では G(一)桿菌 88 例で最も多く、連鎖球菌、ブドウ球菌、かび類が此に次ぎ、陽性率は 73.8%, 平均菌種数は 1.3 であつた。膿ではブドウ球菌 207, G(一)桿菌 97 例で多く、連鎖球菌が此に次ぐ、陽性率は 97.6%, 平均菌種数は 1.1 であつた。咽頭扁桃よりの膿栓では連鎖球菌 13, ブドウ球菌 8 例が多く、陽性率は 100%, 平均菌種数は 1.8 である。脳脊髄液からは 5 例のブドウ球菌を認め、陽性率は 26.7%, 平均菌種数は 1.0 である。腹水では G(一)桿菌、ブドウ球菌、連鎖球菌の合計 6 例が認められ、陽性率 21%, 平均菌種数は 1.0 であつた。尿便の赤痢菌及びアメーバは

菌が 13 例の 5% の陽性を示したが、アメーバは認められなかつた。尿便一般細菌検査では G(一)桿菌に次いで、連鎖球菌 18, ブドウ球菌 5 例を認め、陽性率 100%, 平均菌種数 1.7 であつた。なお血液よりチフス菌は 26 件中 1 例の陽性を認めた。

次に以上の検出された菌の中で、化学療法剤、抗生物質に対する感受性検査を行なつたものの成績は、“昭和”の感受性試験用ディスクを用い、阻止帯直径 10 mm 以上のものを感受性、以下のものを耐性とする、細菌の種類を考慮に入れない場合には、ペニシリン 45.2, ストレプトマイシンに 60.9, クロランフェニコールに 91.0, テトラサイクリンに 71.4, エリスロマイシンに 81.2, サルファチアゾールに 16.5% の感受性を示すが、此を連鎖球菌、ブドウ球菌、G(一)桿菌に分けて見れば、Pc は夫々 87.8, 44.1, 12.7% で、G(一)桿菌に対しては、大腸菌がその大部分を占めるため低率は当然であるが、ブドウ球菌に対して感受性を持つものは少い。SM では 66.6, 60.3, 59.3% と各種に大体一定しているが余り高いものではない。CM は 94.6, 96.3, 83.7% を示し、G(一)桿菌にはやや低率であるが最も高い感受性を示す。TC では 90.6, 61.2, 66.2% を示し、ブドウ球菌、G(一)桿菌に対しては余り高率を示さない。EM では 95.0, 95.1, 57.9% を示し、G(一)桿菌に低率を示す。更に ST では 13.1, 9.8, 24.4% とその値は非常に低い。

一方昭和のディスクを用いた発育阻止濃度の平均は、Pc で 0.68 単位、SM で 19 mcg/cc, CM で 18 mcg/cc, TC で 3.4 mcg/cc, EM で 1.6 mcg/cc, ST で 125 mcg/cc を示す。このことは感受性のある菌については Pc, TC, EM で発育阻止濃度が低いことを示す。

以上のことから化学療法剤、抗生物質の撰択、使用に当つては、細菌の発育阻止帯直径より、発育阻止濃度、薬剤の有効率、及び血中濃度から最も有効なものを選ぶのが好ましい。

次に最近その病原性が論議されているブドウ球菌の Coagulase 反応を見ると、膿から検出された 150 例中、検体よりブドウ球菌 1 種類のみが検出された菌の反応陽性が 106, ブドウ球菌の他の菌が共存するものも含めて 125 例で 84% を占める。而しその他の材料から得られたブドウ球菌での反応は一定の傾向を示さなかつた。此の点に関しては更に多くの例数を積み、混合感染の点からも考慮して更に検討を加えねばならない。

(2) 諸種化学療法剤の殺菌的作用について

岸 紀 江・長谷川佳子

田口富美子・川口芳子

京都薬大微生物

化学療法剤の微生物に対する作用形式には静菌的、即ち Bacteriostatic な作用と殺菌的な Bactericidal な作用の2つが考えられる。後者の殺菌的な作用の検討には種々な方法が考案されて居るが、今回私共は消毒剤の検定に応用されている「石炭酸係数測定法」を全く同じ方法を用いて実験を行なった結果、次の様な成績を得た。

実験方法は全て石炭酸係数の場合と同様で、摂氏 20° で実験を行なった。

抗グラム陽性菌物質

グラム (+) 菌に有効な薬剤について検討した。検定に使用した菌は *Staphylococcus aureus* 209 P 株である。対照として Phenol を見た。濃度 $\times 70$, $\times 80$, $\times 90$, $\times 100$ の4段階、時間 2.5', 5', 10', 15' の4段階について実験を行なった。 $\times 70$ の濃度では 2.5' で (一) 即ち 2.5' で既に殺菌された為翌日菌の発育を認めなかった。 $\times 80$ は 5' で (+), 10' で (一), $\times 90$ では 15' で (一), 100 倍では 15' 薬剤と接触するもも早や殺菌作用がなくなつて居る。Phenol を対照としてみる時 Penicillin G は非常に強く 10 万倍でも全て (一) で 100 万倍 (1 mcg/cc) でやつと菌が発育する。

SM, GJ 共に 1 万倍迄発育をおさえて居る。Bacitracin は期待していたほどの効果は得られず非常に弱かったが、この Bacitracin は静菌的作用で我々の疾患に有効であるのだらうと思われる。

EM, LM, OM, Novo は一般に Erythromycin 系抗生物質と総称するが、各薬剤に 1 万倍と大差なく OM が少々低い様であるが、全体として比較的強いものと見てよからう。

Cl-TC, OX-TC, TC 等の所謂 TC 系のものは、これ又薬剤間に大差なく比較的強い殺菌力を有している様である。Neomycin も比較的強く、KM がちよつと劣る様である。Vancomycin は強いと言われていたが、著明な効果は表われていない。Spiramycin は Erythromycin に非常に近いものであるが、EM に比べ弱い様である。

特に興味深いことは最近報告された Taitomycin でこれは Pc とほとんど同じ位強い殺菌力を有していること

がわかつた。

Sulfa 剤については S-thiazole, S-Diazine, S-isomizine, Irgafen, S-isoxazole, 長時間持続性のものとして S-methoxypyridazine, S-isomezole, S-Dimethoxycine 以上の8種について、抗生物質よりずつと濃度を高め時間も 30', 1 h, 3 h, 6 h と長くしたが効果は表われなかつた。これにより Sulfa 剤は全く静菌的な作用を表すものである事がわかつた。

抗グラム陰性菌に有効なものの検討

グラム陰性菌に有効な薬剤について使用した菌は腸チフス菌 *Salmonella* type 2 V である。

対照として Phenol をみたが 100 倍 15' で発育を阻止し、G (+) 菌の場合に較べ少しばかり強い殺菌力が表われている。Cl-TC, Oxy-TC, TC, CP 等のブロード spectrum の抗生物質は全て同じ様な結果を得た。

以上に較べ Colistin, Poly-B は非常に似た抗生物質と言われているが作用の上でも同様比較的強い殺菌力を有する。SM と KM の間には差は認められなかつた。

抗真菌性物質

次にカビに有効な抗生物質について検討してみた。検討した抗生物質は Trichomycin 2,250 u/mg のもの、Nystatin 2,880 u/mg, Variotin 10,000 u/ml のもの3種である。Trichomycin は *Candida albicans* について検討を行なったものであるが、10 万倍 10' で殺菌効果を表わし非常に強いことがわかつた。これは興味あることと思う。これに対し同じ *Candida albicans* に有効な抗生物質としての Nystatin は中等度と言えよう。

Variotin については、この後の Variotin の処で詳しく発表されるが *Trichophyton* に対する作用および *Cryptococcus* に対する作用をみたところ、両者共著明な効果は得られず Variotin も又静菌作用を有するものと思われる。

Bactericidal action

以上を総括すると、表のようになる。

非常に強いもの

グラム (+) 菌に有効: Penicillin G, Taitomycin

真菌類に有効: Trichomycin

比較的強いもの

グラム (+) 菌に有効: Streptomycin, Neomycin,

Gramicidin J, Erythromycin, Leucomycin,

Novobiocin, Tetracycline 系

グラム (-) 菌に有効: Colistin, Polymyxin B

中等度のもの

グラム (+) 菌に有効: Chloramphenicol, Oleandomycin, Kanamycin

グラム (-) 菌に有効: Streptomycin, Kanamycin,

Neomycin, Tetracycline 系, Chloramphenicol

真菌類に有効: Nystatin

比較的弱いもの

グラム(+)に有効: 諸種 Sulfa 剤, Bacitracin, Vancomycin, Spiramycin

真菌類に有効: Variotin

(3) Lederkyn に関する薬理学的研究

荒谷春恵・田中義次

広島大薬理

近時、長時間持続性 Sulfamin 剤として、臨床応用されている Sulfamethoxypyridazine (Lederkyn) (LK) の薬理学的研究として、体内消長、副腎機能及び感染症治療効果を中心に、1, 2 の検討を加え、つぎの結果を得た。

体内消長: LK 50, 100 及び 200 mg/kg を正常家兎に経口投与した際の血清中濃度は、1~6h 後にそれぞれ Peak をしめし (50 mg/kg-93 mg%, 100 mg/kg-11.7 mg% 及び 200 mg/kg-23.2 mg%), 24~72 h 後に消失した。その際、Acetyl 化はきわめて少なかった。

尿中排泄量は、24 h で約 50% であり、連続適用時、投与中止後も相当期間排泄された。

副腎機能に及ぼす影響: 家兎尿中 17-Ketosteroid 排泄量に対し、LK 100 mg/kg 及び 200 mg/kg 1 回適用例ではほとんど変化はみられないが、連続適用例では、漸次減少し、5 日後には 0.2 mg/day となつた。しかしながら、LK 投与中止後は速かに投与前値に復した。

その際の血清蛋白分画像の消長は、Albumin は 6 h を Peak として増加し、24 h 後にはほぼ旧に復し、また、このような作用は LK 適用量とほぼ比例していた。他方、 γ -Globulin は一過性に減少し、 α -及び β -Globulin にはほとんど変化はみられなかつた。

つづいて、Cortisone との伍用作用を検討したところ、LK の血中濃度の消長に対し、50 mg/kg-13.9 mg%, 100 mg/kg-15.6 mg% 及び 200 mg/kg-29.3 mg% とそれぞれ最高値は LK 単独のそれに較べやや高値をしめした。また、血中から消失する時間も延長の傾向をみとめた。

その際の血清蛋白分画像は Albumin の増加の持続時間が延長し、この点も血中 LK 濃度の消長と趣きと同じくするものである。

大腸菌感染症治療効果: LK 0.1~5.0 mg/m¹ 日 1 回 3 日間投与時のマウスの死亡率は、対照群-85% に対し、0.1 mg-70%, 0.5 mg-25%, 1.0 mg-10%, 2.0 mg-0 及び 5.0 mg-40% であり、ほぼ LK の適用量に比例し

て減少するが、これに Cortisone 100 mcg 伍用すると、0.5 mg-15%, 1.0 mg-0%, 5.0 mg-25% とそれぞれ延命効果をみとめた。他方、LK 0.1 mg 及び Cortisone 10 mcg 等の薬物濃度の低い場合には著明な作用をみとめないか、むしろ死亡率の亢まる場合もあった。

このような LK の治療効果に対する副腎皮質 Hormone の伍用効果は、生体防衛反応に由来するものと思考する。

(4) ブドー球菌のサルファ剤耐性に関する実験的研究

a. サルファ剤耐性測定に関する基礎実験

b. 尿素分解性とサルファ剤耐性との関係について

大城俊彦・辻 薫

兵庫県衛生研究所

化膿性疾患、食中毒、病院内ブドー球菌、その他雑菌的ブドー球菌等 121 株 (内コアグラゼ (+) 61 株) についてサルファ剤 (以下、S 剤と略記する) に対する耐性測定を実施し、興味ある知見を得たので報告する。

(1) S 剤耐性測定に関する基礎実験

S 剤耐性測定に際し試験方法により試験結果に差異を生ずるのでこの点を先ず追求した。

感受性ディスク (栄研製スルフィソキサゾール) による実験: 接種する菌が普通寒天斜面 37°C 1 夜培養した新鮮なブドー球菌培養と同一培養を実温放置数日を経た陳旧培養菌とを用いて耐性測定をした場合、結果に差異を認めた。即ち普通に寒天斜面に菌株の移植をする時のように径 2.5 mm の白金耳で 1 白金耳の菌苔をかきとり (Ca. 3~5 mg) これをミュラーヒント平板培地上にコンラージ棒で塗抹接種して耐性試験を実施した場合、1 夜培養菌で耐性を示したものが室温放置後早いものでは 3 日目から、おそいものでは 7 日目から感受性を示した。又感受性菌は室温放置後日を経るに従つて感受性度が高まつた。

次に耐性測定時の接種菌量によつても結果に差異を生ずることを認めた。即ち上述の方法でとつた 1 白金耳を平板に塗抹培養したとき耐性を示す菌でも 1 mg/cc の生理食塩水浮遊液の 0.1 cc 程度を接種した場合は感受性を示す。121 株について実施した場合上のように大量の菌を接種したときは耐性を示すもの 89 株と感受性を示すもの 32 株であつたが、少量の菌を接種した場合は 1 株が耐性を示した以外 120 株 (99.2%) はことごとく感受性を示した。

サルファチアゾール含有カザミノ酸半合成寒天培地に

よる実験：各段階にS剤を含有する斜面にしてこれにブドー球菌を移植して接種菌量による耐性度の差を見た。即ち普通菌株移植と同様1白金耳（約3~5mg）の菌を接種するとS剤5,000mcg/cc濃度でも充分耐性を示したのに反し同一菌培養でCa0.1mgの少量菌を接種した場合は100mcg/cc濃度でも増殖を示さず感受性を示した。

このようにブドー球菌の場合は接種菌量によつてS剤に対する耐性、感受性の態度が著しく異なるので、耐性実験の場合には注意を要する。Difcoの感受性ディスクの使用方法においてはS剤の感受性試験に際しては特に希釈培養を使用するように指示されている。即ち18時間のブレン・ハートインフュージョン培養の1滴を滅菌生理食塩水100ccにて希釈し本希釈液を接種に用いるとされている。

尙本邦の榮研或いは昭和ディスクにおいてはS剤感受性ディスクに対する接種菌量については特別の注意はしていない。又塗抹後ディスクを接着して37°Cに培養する迄に冷蔵庫に入れる時間は昭和ディスクにおいては正確に4時間と規定しているが榮研、Difcoは特に規定していない。即ちブドー球菌のS剤耐性試験を行なう際に接種菌量、接種後冷室内保置時間等が充分に規制されないと成績がまちまちとなる。その実例として某病院で院内ブドー球菌のS剤耐性度の発表があつた際うち39株（Coagulase（+）株でスルフィソキサゾールに対し5株が耐性という）の分与を受け、当所で接種菌量Ca0.1mgで榮研製スルフィソキサゾール感受性ディスクを用いて追試したところ、すべて感受性で耐性株を認めなかつたが昭和製スルフィソキサゾール感受性ディスクを用いて追試したところ、1株は耐性で2株は比較的酸性で他の36株は感受性であつた。

(2) 尿素分解性とS剤耐性との関係について

ブドー球菌に尿素を分解するものとしなないものがあることは知られていたことであるが、我々は尿素分解性とS剤耐性との間に関係があることを見出した。即ち普通寒天斜面で37°C1夜培養したブドー球菌を前述のように径2.5mmの1白金耳（Ca3~5mg）ミュラーヒントン培地に塗抹接種しスルフィソキサゾール感受性ディスクによる耐性試験を行なつたとき、121株中尿素を分解するブドー球菌（86株、71.0%）はすべてS剤耐性を示し尿素非分解のブドー球菌（35株、29.0%）は3株の例外を除きS剤感受性を示した。以上のうちS剤耐性を示した尿素分解菌86株及び尿素非分解菌3株を夫々前述のように少量（Ca0.1mg）塗抹培養をして耐性試験を行なつた場合は尿素非分解菌中1株のみが耐性を示しその他88株はすべて感受性を示した。即ち、この1

株のみが真の意味のS剤耐性ブドー球菌であつた。然しブドー球菌の尿素分解性と他の生物学的性状、即ちマンニット分解性、ラクトース分解性、ゲラチン液化性、色素産生能等との間には特定の関係を認めなかつた。溶血性コアグラーゼ産生能を有する菌は大部分尿素を分解してS剤耐性を示した。

以上の通り、S剤耐性ブドー球菌は接種菌量を規制して実験するとき意外に非常に少ない。又S剤耐性と尿素分解能との間に関係がある1新知見を得た。

〔質問〕 中沢昭三（京都薬大、東大伝研）

感受性の測定は、ディスクでなく液体希釈法で一度測定されたい。それから感受性の増強は、菌のほうの発育phaseが変化するからか。

〔回答〕 辻 薫（兵庫県衛研）

菌の増殖力が弱まるためか、あるいは生菌数の減少等を考える。これは培地に2~5mcg/ccの割合にパラアミノ安息香酸を添加してS剤耐性試験を実施すると、感受性を示していたものでも耐性を示すようになる事実から、そんなに考えているので、その他の根拠はない。

〔追加〕 塩田憲三（大阪市大一内）

感受性試験を行なう場合、接種菌量の多寡によつて、同一菌でもその感受性の違うような結果を得ることがあるのはお説の通りで、これはその菌がその薬剤に対して異なる耐性度のものが種々の程度に混じっているためで、いわゆるpopulationに関連したものと考えられる。このことについて私共もブ菌についても結核菌についても証明し、結核菌については本年度の日本臨床結核に掲載済みである。

〔質問〕 白羽弥右衛門（大阪市大外科）

感性検査を行なうに当りもちいる接種菌量はたしかに重要な因子である。化学療法剤の臨床効果に直接つらなる目的で感性検査を行なうには、どんな菌量をもちいるのがよいか。

〔回答〕 大城俊彦（兵庫県衛研）

膿汁等の病的材料を用いて耐性試験をするときは、菌の多い場合は希釈して実施すべきであるとDifcoの説明書ではいつている。

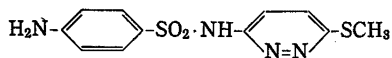
(5) SY-1 (3-Sulfanilamido-6-thio-methyl-pyridazine) の研究

塩田憲三・浜田朝夫・大貝嘉弘
近江孝平・三木文雄・須賀嘉幸
有光克典・前田泰生・稲葉俊雄
松本要三

大阪市大小田内科

先に私達は、Sulfamethoxypyridazine, Sulfaphenazole, Sulfamethylisoxazole, Sulfadimethoxin 等、種々のいわゆる持続性サルファ剤の細菌学的、或は臨床の使用経験につき報告を行なつて来たが、今回は、吉富製薬に於いて合成、提供を受けた Sulfathiomethyl pyridazine, 仮称 SY-1 につき若干の実験を行なつたので、結果を報告する。

本剤は微黄色の柱状或は板状結晶で、融点は 198°C である。構造式は次の如くである。



実験並びに結果

1. SY-1 の溶解性

先ず磷酸緩衝液で調整した。pH 5.4, 6.0, 6.4, 7.0 及び 7.4 の水に対する溶解性を検討した。即ち、前述の各 pH の水を入れた試験管に、SY-1 の充分量を入れ、約 80°C の重湯煎中で 1 時間繰返し攪拌混和を行なつて飽和溶液を作り、室温に放置冷却後濾過し、濾液の濃度を測定した。測定は、BRATTON-MARSHALL 法によつた。尚同時に、合成アセチル SY-1 の溶解性についても、同様な方法で測定を行なつた。

結果は、何れもアルカリ側になるほど溶解性が高まる。特にアセチル化物に於いては、pH 6.4 以上で急激に溶解性が高まる。しかし、pH 7.4 に於いて、SY-1 は 85 mg/dl、アセチル SY-1 は 35.4 mg/dl で、比較的難溶性である。

次に、健康人尿中への溶解性を調べた。この実験は前述の実験と同時に、同じ方法で行なつた。各人の尿の pH は、ガラス電極 pH メーターで、夫々 5.29, 5.63 及び 6.26 であつた。

結果は、No. 3 の尿では SY-1 及びアセチル SY-1 共に、その pH に略該当した蒸留水中での溶解度に略等しいが、No. 1 の尿では、相当する pH の蒸留水に較べて、SY-1、アセチル SY-1 共に尿中への溶解度が高い。特に No. 2 の尿では、相当する pH の蒸留水に較べて、著しく高い溶解度を示した。

2. SY-1 の抗菌力

i) 試験管内抗菌力

E. coli, *Staph. aur.* 209 P, *Strep. pyog.* Typ 11, *B. subtilis* PCI, 並びに *Shigella flex.* 3a に対する SY-1 の抗菌力を調べた。尚対照として、Sulfisoxazole (S.I.) を用いた。培地はスライドに示すような組成のものを用い、試験管稀釈法で行なつた。

結果は、*E. coli* 及び *Staph. aur.* 209 P は、SY-1 及び S.I. 何れによつても最終稀釈濃度 0.78 mg/dl ま

で完全に発育を阻止されている。*B. subtilis* PCI は、SY-1 では最終稀釈濃度まで完全発育阻止を認めたが、S.I. では完全発育阻止は 1.56 mg/dl までで、0.78 mg/dl では若干の発育を認めた。*Shigella flex.* 3a も、SY-1 では最終稀釈濃度で完全発育阻止を見たが、S.I. はこの濃度では発育抑制が認められなかつた。*Strep. pyog.* T 11 については、私達の実験範囲では、何れの濃度に於いても発育抑制は見られなかつた。

ii) 動物体内での抗菌力

動物は DD 系マウスの 12 g 前後のものを使用した。投与薬剤は SY-1 の外に、Sulfisoxazole, Sulfadimethoxin 及び Sulfamethoxypyridazine を用いた。

マウス 1 頭当りに、0.5% CMC に懸濁した各サルファ剤を 0.6 mg 宛経口投与し、6, 12, 24 時間後に菌感染を行なつた。菌は前述の溶連菌 T 11 を用いた。尚この場合の接種菌数は、大体 2×10^6 程度であつた。

結果は、薬剤投与 6 時間後の感染では、対照 10 頭中 10 に対し、Sulfisoxazole 3/8, Sulfadimethoxin 4/10, Sulfamethoxypyridazine 8/10, SY-1 3/10 であつた。

投与 12 時間後の感染では、対照 9/10 に対し夫々 2/10, 1/10, 1/10, 0/10 で、やはり SY-1 が最も効果があるように思われた。しかし、投与 24 時間後の感染では、対照はもちろん何れの薬剤投与群も感染 24 時間以内に全例が死亡し、且その大部分は 12 時間以内に死亡して、各薬剤間の感染防禦力に差を認めなかつた。

尚 *Klebsiella pneumoniae* を用いた実験では、他のサルファ剤と同様、6 時間 24 時間共に対照との間に差を認めなかつた。

3. SY-1 の人体での吸収及び排泄

4 人の健康人に SY-1 1 g を 1 回に服用させ、その血清内濃度、Liquor 内濃度並びに尿中への排泄の経時的推移を調べた。採血は服用後 2, 4, 6, 12, 24 及び 48 時間後に、Liquor は 6 及び 12 時間後に、尿は 12, 24 及び 48 時間までのものを別々に採集して、BRATTON-MARSHALL 法でその濃度を測定し、又尿量から排泄総量を計算した。

血清濃度の推移は、服用後 4 時間目が最高で、平均値は total 12.9, free 12.2 mg/dl であつた。

以後漸減するが、48 時間後に於いても尚かなりの濃度に残存し、平均値 total 6.8, free 5.9 mg/dl であつた。尚血中での結合型の総濃度に対する比率は平均して 4 時間目 5.4%, 12 時間目 4.5%, 24 時間目 10%, 48 時間目 13.2% で、比較的低率であつた。

Liquor 中の濃度は、服用後 6 時間で total 0.58, 0.60, free 0.30, 0.34, 12 時間後では total 0.6, 2.4, free 0.6, 2.1 mg/dl であつた。

本剤の尿中への排泄は、血中濃度の低下度の少ない事と一致して極めて遅い。

即ち、服用後 12 時間以内で服用量の 12.3%, 24 時間で 25.5%, 48 時間で 47.1% で、free はそれぞれ 6.7%, 13.2%, 23.0% であった。

尚、尿中での結合型の総排出量に対する比率は、12 時間以内で 30.1%, 24 時間以内で 45.1%, 48 時間以内で 46.7% であった。

総 括

吉富製薬で合成された新しいサルファ剤、3-Sulfanil-amido-6 thiomethyl-pyridazine, 仮称 SY-1 について若干の基礎的実験を行ない、次の結果を得た。

1. SY-1 は、1 回経口投与による有効血中濃度の持続は、これまでに市販されているいわゆる持続性サルファ剤に勝るとも劣らない。

2. SY-1 の抗菌力は、試験管内並びに動物実験に於いて、Sulfisoxazole, Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxin に劣らない。

3. 本剤は酸性メザウムでの溶解度が低いので、人体に於ける維持量の決定には慎重に検討されねばならない。

尚、臨床成績についてはまだ例数が少ないので次回に一括報告したいと思う。

〔追加〕 荒木豊成 (武田研究所)

SY-1 の *in vitro* の抗菌力は Sulfamethoxypyridazine, Sulfapyrimidine, および Sulfaisoxazole より強い。Streptococcus 感染マウスに対する感染防禦実験では SC では Lederkyn と同等の効果を認めたが、経口投与の場合は Lederkyn よりやや劣るような結果を得た。

〔質問〕 西村治雄 (塩野義研究所)

1. 毒性は。
2. 尿中溶解度測定手技は。
3. 各薬剤の抗感染力比較に ED_{50} (50% effective dose) による index を出されたい。

〔質問〕 棚野義博 (大阪市大白羽外科)

人尿中の SY-1 が同じ pH の Aq. dest に対する溶解度より高いことに対する考えかたは。

〔回答〕 須賀嘉幸 (大阪市大小田内科)

SY-1 の尿に対する溶解度が、相当する pH の蒸留水に対する溶解度より高値を示したことは、pH 以外に溶解度に関係を有する因子があるためと考える。

尿中での溶解性は、採尿後 pH を測定し、試験管内で SY-1 の飽和溶液を作り、BRATTON-MARSHALL 法によつてその濃度を測定した。SY-1 の急性および慢性毒性実験については、未だ検討していない。

(6) 外科領域疾患に対する新サルファ剤メリアンの使用成績及びその血中濃度について

井上 涼・毛利喜久男・九山 泉
村岡隆介・吉永道生

京大外科第二講座

我々は長時間作用性サルファ剤の 1 つとして、3 (p-aminobenzolsulfonamide)-2 phenyl pyrazol, 即ち Merian について若干の基礎的並びに臨床的実験を行なつたので、ここにその成績を報告する。

先づ基礎的実験として、健康人 2 名に於いてその血中濃度を測定した。第 1 例、第 2 例共に、Merian 1.0 g (0.5 g Merian 錠 2 錠) を経口的に投与し、其の後時間の経過に従つて血中濃度を津田氏法により光電比色計を用いて測定した。第 1 に於いては、遊離型濃度は 2 時間後すでに全血で 4.6 mg/dl, 血漿で 4.3 mg/dl を示し、5 時間で最高値となりその値は全血 6.3 mg/dl, 血漿 6.2 mg/dl であった。12 時間後に於いても尚全血, 血漿 夫々 4.7, 4.3 mg/dl の濃度を維持し、24 時間で夫々 2.3, 2.0 mg/dl であった。次に第 2 例に於いては、3 時間で全血 6.2 mg/dl, 血漿 5.2 mg/dl, 5 時間で最高値を示し夫々 7.1, 6.6 mg/dl となり、其の後の経過は第 1 例とはほぼ同じで 24 時間値は夫々 3.4, 2.4 mg/dl の濃度を示した。以上の事から、抗菌作用を有する遊離型の血中濃度は投与後速やかに上昇して 5 時間で最高濃度に達し、其の後次第に減少するが 12 時間後も尚十分有効濃度を保つていてと考えられる。尚血球中濃度と血漿濃度の比、即ち分配係数は上記 2 例平均約 0.1 となり、従来のサルファ剤に比し極めて低い値を示す。つまり血球中への移行が少なく、各組織への移行可能な血漿中濃度の割合が非常に高いことを示している。

次にアセチル化を見ると、投与された Merian の大部分は血漿中で遊離型で存在し、ごく少部分のみがアセチル化されている。即ち上記第 2 例で測定したところ平均約 9.4% が血漿中でアセチル化体として存在した。

従つて以上の事から、血液中に移行した Merian はごく一部血球中に移行する以外は、大部分が血漿中に存在し、且アセチル化されて不活性化されるものは極めて少部分であり、結局血中に移行した Merian の大部分は血漿中に遊離型として存在する事を示す。この事から従来のサルファ剤よりも低い血中濃度で尚有効である事が示唆される。

次に Merian の脳脊髄液への移行を 3 人の健康人に

について測定した。そのうち2人に1.0g (0.5 Merian 錠2錠), 1人に2.0gを経口的に投与して、各々4時間後に腰椎穿刺により脳脊髄液を採取して津田氏法により光電比色計で定量した。1.0g投与例では移行量が少く測定不能, 2.0g投与例でも僅かに0.25mg/dl以下であつた。即ち健康者の脳脊髄液への移行は極めて低いと考えられる。

次に臨床的応用として、我々は本院入院患者中、主に虫垂炎に於ける虫垂切除後の感染防止及び其の他の腹部内臓手術後の感染例に使用した。先づ虫垂炎に於いては、5例の急性虫垂炎と1例の陳旧性虫垂炎患者に他の抗生物質サルファ剤等の併用を行わず、Merianを単独使用した。即ち術前Merian 1.0g (20% Merian 5cc)を静脈注射して虫垂切除を施行し、第1回の投与後約12時間目に経口的に1.0g (0.5g Merian 錠2錠)を投与し、以後12時間間隔で0.5g (0.5g Merian 錠1錠)づつ6回経口的投与を行ない、結局投与期間4日間、総量5.0gとした。尚手術の際腹腔内、腹壁手術創には本剤を使用せず、全身的投与のみを行なつた。術前中等度の発熱のあつた3例中2例は術後約48時間で、1例は約84時間で平熱となり、術前発熱のみとめられなかつた3例中2例は術後約24時間で、1例は約48時間で平熱となつた。次に白血球数の変動をみると、術後約72時間ですでに正常値を示し、好中球百分率の変動は、ほぼ同じ変動を示したが、その回復は白血球数よりややおくれしている。次にこれらの症例のうち、特に定型的な経過をとつた2例をとりあげると、症例1は術前37.5°Cの発熱、12,600の白血球増多、92%の好中球増多、ブロンベルグ氏症候を示した例であつて手術所見により蜂窩織炎性虫垂炎を診断されたものである。症例2は術前悪寒戦慄を併つた38.4°Cの発熱、15,800の白血球増多、82%の好中球増多を来とし、虫垂には強い出血斑の認められた例である。以上6例共術後経過良好で、2次感染を認めず手術創は1次的に治癒した。尚6例中5例は術後1週間で、残り1例は9日間で全治退院した。

次に虫垂炎以外の疾患として、ペニシリン、ストレプトマイシン等を術中術後十分使用したにも拘らず発生した胃癌患者の胃切除後の横隔膜下膿瘍1例、胃腸吻合術後の腹壁膿瘍1例、結腸癌患者の右結腸切除後の腹壁膿瘍1例にMerianを単独使用したが、何れも認むべき効果は得られなかつた。尚抗生物質を同時に併用した例は、その効果判定が困難なため削除した。

副作用としては、我々の使用例では経口的投与、筋肉注射、静脈注射、動脈注射共何ら認むべきものはなかつた。

以上の基礎的実験並びに臨床的成績から、新サルファ剤Merianは血球中への移行率、アセチル化率が共に低く、従つて血漿中で遊離型として存在する割合が大なる事と、比較的長時間血中濃度が保たれる事から、従来のサルファ剤に比し少量且長時間間隔投与で有効血中濃度を維持し得るものと思われる。又穿孔を来していない急性虫垂炎では、Merianの全身的投与のみで術後合併症、手術創感染を来さなかつたが、諸種抗生物質使用にも拘らず発生した膿瘍には効果は認められなかつた。

以上新サルファ剤Merianについて若干の基礎的並びに臨床的成績を得たので報告した。

〔質問〕 浜田朝夫 (大阪市大小田内科)

今日用いられているSulfa剤測定法をそのまま髄液に用いた場合、髄液中に微量に移行したSulfa剤の測定には測定時の稀釈、サンプル量の改変等の考慮が必要と考えるが、その点如何。私共の演題(5)で報告した3-Sulfanilamido-6-thiomethyl-pyridazine (SY-1)はBRATTON-MARSHALL法の稀釈法を改変して測定し、髄液中に1g経口投与6時間後0.58~0.6, 12時間後0.6~2.4mg/dl程度(total)の移行を認めた。

〔回答〕 村岡隆介 (京大第2外科)

メリアンの脳脊髄液への移行は少く、そのため我々は採取した脳脊髄液を希釈せずそのまま15%三塩化醋酸で除蛋白し、以後の操作は血液と同様とした。従がつて血中濃度測定の場合より稀釈度が少くベックマンで見易いようにしたが、やはり1.0g投与例では測定不能、2.0g投与例でも14の吸光度しか示さなかつた。

(7) Sulfisomezole の尿中代謝物質

羽野義博・岩和田康二

大阪市大白羽外科

私たちは、1958年4月以来、新しい長時間持続性サルファ剤sulfisomezoleの代謝物について研究を行ない以下のような成績をえた。

10種類の異つたサルファ剤を健康成人に内服させて、その排泄尿についてpaper chromatographyを行なうと、sulfisomezole, sulfisoxazole, sulfathiazole, Irgafeneの4種のサルファ剤のみに、母体のサルファ剤とは異なつた R_f の位置にBRATTON-MARSHALL陽性物質を見出した。それで私たちは、sulfisomezoleのみを研究対象として、この不明物質をX物質と仮称し、このものについて以下のような実験を行なつた。なお、異つた2つの展開剤(ブタノール、エタノール、水、4:1:1とブタノール、アンモニア、水、4:1:1)によるpaper chromatographyでも、明かにこのX物質はsulfisome-

zole の acetyl 体とも異なつたものであつた。

つぎに私たちは、sulfisomezole 投与後排泄尿から sulfisomezole と X 物質とを別々に分離抽出して、両者の排泄量を求めてみたところ、個体差、時間差はあるがほぼ両者の比は 1:1 であつた。しかし、この X 物質は血清中もしくは髄液中にはほとんど証明されない。

つぎに X 物質と sulfisomezole との有機溶媒に対する溶解性を検討してみたところ、前者は有機溶媒には溶けにくく、むしろ蒸留水に溶けやすい結果となり、X 物質と sulfisomezole とは著しく異つた性質をもっていることがわかつた。そこで、この性質を応用すると、sulfisomezole 投与後排泄尿から X 物質を比較的純粋に取出すことが可能である。すなわち、sulfisomezole 投与後排泄尿を減圧下でほとんど乾固させた後、これにメタノールを加えて 60°C に加温し、sulfisomezole と X 物質とを溶出させ、はじめに多量の無機塩を沈澱として除く。この上清を濾紙に吸いとらせて乾燥した後、ソックスレーを用いて、まず sulfisomezole をアセトンで除く。この濾紙をメタノールで抽出すると、X 物質のみが採取される。こころみに、このメタノール液を paper chromatography 法で検定してみると、ほとんど X 物質があるのみで、sulfisomezole を認めることはできない。さて、このメタノール液に、攪拌しながらエーテルを滴下すると、ゴム状黒色の沈澱を生じる。さらに、この沈澱を取出し、少量のメタノールを加え、攪拌してみると、褐色の沈澱を生じる。これを速かに濾紙でこして乾燥させると、X 物質を粉末としてうる事が出来る。

さて、この X 物質粉末および sulfisomezole について移行管 20 本を使用して counter current distribution 法を行なつてみると、X 物質は大部分 No. 1 管に、そして僅かの部分が No. 15 管に、sulfisomezole は No. 15 管に、それぞれ BRATTON-MARSHALL 陽性物質を認めることができる。この時の sulfisomezole の分配系数は 3 で、理論値と実際値とはよく一致する。また、sulfisomezole と X 物質とについて濾紙電気泳動を行なつてみると、X 物質は原点近くに、sulfisomezole は陽極のへだたつた所に BRATTON-MARSHALL 陽性部分を認める。

なお、X 物質の紫外部の吸収曲線は、sulfisomezole とはやや異つている。しかし、BRATTON-MARSHALL 発色後の可視吸収曲線は、sulfisomezole と全く一致し、BRATTON-MARSHALL の発色上、X 物質と sulfisomezole とは全く識別不可能である。

X 物質に含まれているグルクロン酸量を FISHMANN 法によつて定量してみると、その量は sulfisomezole 1 分子に対し、グルクロン酸 2 分子の割合であつて、X 物

質はグルクロン酸抱合体であることがあきらかである。

なお、被検動物として家兎をえらび、チクロパン (20~25 mg/kg) 麻酔ののち門脈系にそそぐ全臓器および肝を剔出し、sulfisomezole を静注して、そののち経時的に尿を採取し、尿中に含まれる X 物質を定量してみたところ、X 物質はほとんど認められなかつた。このことは、X 物質が肝で生成されることを示している。また、健康家兎 3 羽に sulfisomezole、もしくは acetyl-sulfisomezole もしくは X 物質をそれぞれ別個に静脈注射し、それぞれ 3 者の血中濃度と尿中排泄量とを測定してみた。すると、X 物質の体外排泄は sulfisomezole、acetyl-sulfisomezole にくらべて非常に速かつた。

すなわち、sulfisomezole の一部は肝でグルクロン酸抱合体、すなわち X 物質となり、速かに尿中に排泄されるものと思われる。

さて、以上のような化学的性質をもつた X 物質が果して抗菌力をもっているかどうかということは、もつとも興味のあることである。種々の菌種を用いて比較検討すると、この X 物質は sulfisomezole の約 1/50~1/100 程度の抗菌力しかもつていない。また、sulfisomezole 投与後排泄尿中サルファ剤量を生物学的に定量したときの値と化学的に X 物質と sulfisomezole とを分離定量したときの値を比較した。この成績からも、X 物質はほとんど抗菌力のないことが明かとなつた。

以上、私たちは、sulfisomezole について実験を行ない、サルファ剤の代謝物として今日までに知られておつた acetyl 体とは異なつた新しい 1 つの代謝物質を発見した。このものは、グルクロン酸抱合体であつて尿中には遊離 sulfisomezole とほぼ等量に排泄され、かつ、ほとんど抗菌力のないことを確認した。

私たちは、この新しい 1 つの代謝物を比較的純粋に抽出することに成功し、このものの生物学的、化学的性質をも明にすることができた。

〔質問〕 大谷象平 (大阪市大)

1) 血液中に証明されないのは、排泄が非常に早いためと考えるか。

2) この物質が抗菌力が低く、しかも元の物質と異なり BRATTON-MARSHALL 反応を呈することになると、同方法で測定した値は抗菌力とは平行しないことになるわけか。

〔質問〕 西村治雄 (塩野義研)

X 物質をグルクロナイド体と考えてよいか。この X 物質は日本で始めてこのス剤のメタボライトの 1 つとして発表されたものと敬意を表する。最近 Madribon でそのグルクロナイドが問題となつてきたが、BRATTON-MARSHALL 法によるス剤のいわゆる free 値は必ず