日本化学療法学会東日本支部第8回総会

昭和 36 年 11 月 16 日，17 日　日本医科大学 4 番館講堂
会長：真柄正直

第 1 日

(1) 新生児及び乳児に於ける Chloramphenicol の血中濃度と尿中排泄率について

藤井良知・市橋治雄・松崎光子
紺野昌俊・三谷知子
東大分院小児科

新生児期に Chloramphenicol を大量に使用すると，重篤な副作用を生ずることは，BURNS 等によつて言われてきた。この成因については，いわゆる Agranulocytosis と言う様な中毒症状ではなく，Chloramphenicol とグルクロン酸との結合による肝解毒機能の低下によるものとされ，Gray cyanosis と言われている。

この様な副作用に関連して，未熟児に於ける Chloramphenicol の血中濃度は非常に高いことは，既に HODGMAN 等によつて発表されておる。然し HODGMAN 等は Chloramphenicol の active，及び inactive なものを血中の nitro compounds として測定したものである。

藤井の微量定量法の確立により，新生児に於いても，極く僅かの血清で血中濃度測定が可能となったので，私達はこの微量定量法を用いて，新生児，未熟児を含む小児の血中の active な Chloramphenicol を生物学的に測定したので報告する。

只1つ，お断わりしておきたいことは，新生児及び未熟児に Chloramphenicol を使用することの危険性は，既に判つていることであり，どの新生児にも Chloramphenicol を使用すると言うわけにはいかない。従つて，充分に副作用に気をつけながら，Chloramphenicol 適応と考えられたものにのみ使用したものであり，例数も少く，又必ずしも，投与後 30 分から 12 時間迄の間，全経過にわたつて血中濃度を測定したものではない。

スライド1（略）は，筋注用 Chloramphenicol Morpholine Acetate の血中濃度である。全例 25 mg/kg の1回筋注である。1番上の症例，生後 11 日の女児であるが，注射後 1 時間と 12 時間でしか測定していないが，12 時間で尚 9.40 mcg/cc の血中濃度を示しておる。次の症例2の生後 23 日の乳児では 12 時間で血中濃度は認められなかつたが，各時間の血中濃度にかなりの変動がある。

スライド2（略）は，Chloramphenicol Monosuccinate の血中濃度である。この場合も同様に下の方の欄の幼児及び学童では12時間の血中濃度は認められなかつたが，上の方の欄の新生児では 12 時間でも血中濃度は高く，尚且つ，各時間毎の血中濃度の変動が著明である。

以上の様な表では大変見にくいので，これを新生児，未熟児，乳児，幼児及び学童と年令別に分けて整理すると，スライド3（略）の様になる。これは新生児のものであるが，12 時間で血中濃度が証明されなかつたのは，4例中1例であり，他の3例は，12 時間で尚，高い血中濃度を示している。それも，各時間毎の変動が著明で，きれいな下降曲線はみられなかつた。

23 日，28 日の 2 例は同一人の Cross over であるが，Morpholine 剤の血中濃度が著明に低い点，興味がある。

次は未熟児である（スライド4略）。体重は既に 3 kg 前後になつていたが，多少の浮腫を皮下に認めたものであり，当然腎機能の低下もあると考えられる症例である。1月28日と書いてあるのは生後58日のことであるが，この生後 58 日の Succinate では，新生児にも認められた，著るしい変動を伴う，高い血中濃度と，持続のよい点が認められたが，1 月 10 日，即ち生後 40 日の Morpholine Acetate では，血中濃度は殆んど認められなかつた。この点，肝腎機能，及び製剤の化学構造の面から，今後，更に検討して見たいと考える。

乳児の血中濃度である（スライド5略）。乳児になると，ほぼ画一的な傾向を示してくる。それでも尚，12 時間後で血中濃度が証明されるものが7例中5例と多く，新生児程ではいが，かなりの高さで血中濃度が認められる。

幼児及び学童では（スライド6略），各々の血中濃度に著明な差がなくなり，6 例中 5 例は，12 時間で血中濃度が証明されなくなる。

次にこれらの血中濃度と尿中排泄率との関係であるが（スライド7略），これは生後28日の男児である。排泄率は 4～6 時間に Peak を有する。Total として 13.5% が排泄されている。

これは乳児の尿中排泄率である（スライド8略）。症例が少いので，何とも言えないが，Total として 5.60 %，2.90% となる。

幼児及び学童の尿中排泄率である（スライド9略）。

新生児の場合には，排泄率の Peak は 4～6 時間にあつたが，幼児及び学童の場合は 2～4 時間に Peak がある様である。

これらの尿中排泄率を一括すると（スライド 10 略），新生児の尿中排泄率は 13.15% と最も高く，次いで 4 カ月の乳児の排泄率が 5.60% と高く，次の 6 カ月の乳児の 2.90% は低いが，幼児及び学童では，ほぼ一致した値を示す。

以上述べた様に，新生児に於ける Chloramphenicol の投与は，血中濃度が高く，且つ長く持続すること，尿中への排泄が高いと言うことは，Chloramphenicol 投与による肝臓の解毒機能低下と，新生児期に於ける腎臓機能の低下に，密接な関係がある様であるるが，それらについては，尚今後症例をふやして，詳細に検討したい。

（2） 脊損患者の尿路感染菌について

近 藤 賢
関東労災病院泌尿器科

回復ないし慢性期の脊損患者に殆んど必ず合併する慢性尿路感染症は現在の進歩した抗菌性薬剤を充分に使用しても仲々難治であり，その治療には数多くの問題が残されている。

1960 年 5 月より 12 月までに行なつた脊損患者の尿路感染菌の細菌学的検査をもとにして若干の考察を試みたい。

尿路感染菌の同定検査を 41 症例に 133 回行なつた。桿菌については属まで，球菌については種までの決定を行なつた。同一症例に同定検査を 2 回行なつてその両者を比較すると，(i) 球菌のみで同種，(ii) 桿菌のみで同属，(iii) 桿菌同属，球菌同種，(iv) 球菌のみで異種，(v) 桿菌同属，球菌異種，(vi) 桿菌のみで異属，(vii) 桿菌異属，球菌同種，(viii) 桿菌異属，球菌異種，(ix) 菌消失の 9 種類の組合せがある。この (i)(ii)(iii) を菌交代（－），(iv)～(viii) を菌交代（＋）と表現することにすると，菌交代（－）21 例，菌交代（＋）36 例である。今回の同定検査より更に詳細な検査を行なえば菌交代の発生率は増加する可能性が強い。

尿路感染菌の薬剤感受性をデイスクによる直接法で検査した。検査薬剤はペニシリン，ストレプトマイシン，クロランフェニコール，テトラサイクリン，エリスロマイシン，スルファイソキサゾール，スルファメチルチアジアゾール，オレアンドマイシン，カナマイシン，コリスチン，ニトロフラントインの 11 剤である。各薬剤につき 100～230 回の検査を行ない耐性の発生頻度が 50% 以下なのはカナマイシンとコリスチンの 2 剤のみであつた。

11 薬剤に関する感受性を 50 症例について検査した。11 剤中の耐性薬剤数が 9 剤以上の症例は 50 例中 30 例 60%，6 剤以上の症例は 45 例 90% である。

以上により尿路感染菌の耐性獲得は強く且つ広範囲であることがわかる。

同一症例につき感受性検査をくりかえすと耐性薬剤の数及び種類の増減が頻回におこることが分る。かかる薬剤感受性の変動を菌交代の有無に分け，又無処置群，感性薬剤投与群及び耐性薬剤投与群に分けて検討を行なう。

菌交代（－）の 21 症例中感受性同一症例は 1 例もない。耐性の減少を認めた剤数を I，増加を認めた剤数を D とし，I/D という比を求めるとこの比が 1 より大なる時は耐性減少剤数が増加剤数よりも多いことを意味する。この I/D は無処置時，感性 Tm 時は 0，感性 Km 2.6，耐性 Km 9，耐性 SMT 2，耐性 NFT 1.1 である。

菌交代（＋）の 36 症例中感受性同一が 9 例あり，残る 27 例について同様に I/D を求めると無処置 1 月未満，感性 Km は 0，無処置 2 月 2，感性 Tm 0.2，耐性 Km 4，耐性 SMT 1.7，耐性 NFT 0.8 である。

菌交代の有無にかかわらず 57 症例の I/D を求めると無処置時は 0～1.3 である。これ以上の I/D を得られたのは感性 Km 2，耐性 Km 6.5，耐性 SMT 1.8 であり，耐性 NFT 0.9，感性 Tm 0.1 は無処置の範囲内である。

以上の成績から次の 4 つの問題をあげることが出来る。

（1） 菌交代（－）の症例に感受性同一の症例が 1 例もなかつたのは何故か。

（2） 菌交代（＋）の症例に感受性同一が 25% も認められたが薬剤感受性伝達の機構は何か。

（3） 薬剤感受性の変動が頻回にみられ，耐性獲得のみならず耐性喪失ともいいうる耐性減少もみられるが，これは同一細菌の耐性喪失であるのか或は薬剤感受性の異る菌の再感染によるものであるか。

（4） 耐性減少剤数と耐性増加剤数の比を求めると，投与薬剤の種類によりその比の値が明らかに異るようである。すなわち感性 Km，耐性 Km 及び耐性 SMT 投与時には耐性減少剤数が多いが，これは単なる偶然によるものであるか，或は薬剤のもつ性質によるものであるか。

耐性の獲得が現在の定説のように mutation & selection で行なわれるならば耐性の変動は感染菌の交代を意味すると考えられる。もしそうであるならば尿路感染症においては 1 週～2 月で全例に菌交代がおこつたことに

なる。

今回の同定検査でも菌交代（＋）とされた症例で感受性が同一なことを mutation & selection の立場から説明することは難かしい。多剤耐性赤痢菌に関し秋葉・三橋・渡辺・落合等によりなされた腸内細菌相互間における耐性の直接伝達という考え方を導入すると説明が容易である。尿路感染菌は腸内細菌科の桿菌が多く，しかも混合感染をしていると推測されるから尿路感染菌相互間に細菌性赤痢の研究で確かめられた耐性の直接伝達が行なわれていると仮定してもそれほど無理ではない。しかしその実態については今後の検索をまつ以外はない。

（3）及び（4）の問題に関しても今後の研究をまつ以外にない。ただ耐性薬剤投与群において菌交代及び耐性減少剤数の多いことが興味をひいたので耐性菌尿路感染症に耐性薬剤を投与した時の効果を尿中白血球及び細菌の増減により判定することとして無処置時，感性薬剤投与時と比較検討してみた。

尿中白血球及び細菌の検鏡上の消失ないし減少を認めた症例数をE，増加を認めた症例数をLとし，E/L という比を白血球及び細菌のそれぞれについて求めた。この比は大きいほど消失減少症例数が増加数にくらべて多いこと，すなわち有効なことを意味する。

無処置時の白血球の E/L は 2 で，これより大きい値は感性 Km の 3，大略同じは感性 Tc，耐性 SMT である。無処置時の細菌の E/L は 3 で，これより大きい値は感性 Km，Tc 及び耐性 SMT である。耐性 Km 及び NFT の E/L は白血球，細菌とも無処置時より小さい。すなわち耐性薬剤のうちでも SMT は有効な可能性が強く，Km，NFT と有害な可能性が強くなるといいうる。

感染症の治療に抗菌性薬剤を例用する適応は疾患ではなく特定の細菌感染であり，感染菌の薬剤感受性をしらべて感性薬剤を選択投与することが抗菌性薬剤による感染症治療の必須の条件であり，耐性薬剤投与は禁忌とされている。ところが先にのべた様に尿路感染症においては耐性薬剤を投与して尿中白血球や細菌が減少ないし消失することがあり，しかも薬剤によつてはそうなる可能性の方が強いことがある。すなわち耐性薬剤投与は必ずしも禁忌とはいえない。

耐性薬剤を耐性菌尿路感染症に投与して尿中白血球や細菌が減少消失する機序はいかなるものであろうか。

血中或は尿中の薬剤濃度がデイスクの濃度より高くなり，デイスク法では耐性と判定された細菌もおさえられると考えうる。しかし普通量の抗菌性薬剤投与時にはかかる機序は考え難い。

デイスク法で耐性と判定された場合感染菌の 100% がデイスクの薬剤濃度で耐性なことを意味せず，全感染菌の 10% 或は 20% 或は 30% はデイスク濃度で感性であるが全体としては耐性菌の方が多いので耐性と判定されるという場合もありうる。しかしこの立場のみでは尿中細菌が検鏡卅から一になるまで減少することを説明し難い。

デイスク自体の品質の不統一があるのではないかという疑問ももちうるが，それのみで説明することもむつかしい。

結局尿路感染症は「内因性感染症」の範疇に属し，その成立に細菌側の条件と同等の重要性をもつて宿主側の条件が関係するということを考えると，治療のために使用する抗菌性薬剤の作用も細菌側と宿主側の2面から考慮するのは当然であり，宿主側に好影響を与える薬剤はたとえ細菌側に無効であつても臨床的には相当の効果を期待しうるということになる。耐性薬剤の有効な理由をこのように考えることははたして該当であるか否かを決めるのは今後の問題であり，しかもそれはいわゆる化学療法の根本的な考え方の当否にも関係する重大問題である故慎重に検討されるべきである。

（3） 数種の新抗生剤に関する臨床的検討

上田　泰・長谷川勢・松本文夫
中村　昇・斎藤　篤・野田一雄
東京慈恵会医科大学上田内科

数種の新抗生物質について次の如き基礎的及び臨床的検討を加え知見を得たので報告する。

先ず当教室保存分離ブドウ球菌の Spiramycin に対する感受性を Pc-V のそれと比較したところ，Pc-G 感受性株 21.5% に対し Spiramycin 感受性株は 73.2% である。一方肺炎球菌に対する Spiramycin と Pc-G との感受性比較では特に差違は認められず同じ様な感受性を示した。

次に健常成人2例に Spiramycin 500 mg 1 回経口，3 例に 250 mg 1 回経口投与し各 1，2，4，6 時間毎にその血中濃度を測定した。測定法は鳥居　川上氏重層法，検定菌として枯草菌 PCI-219 株を用いた。いずれもピークは2時間値にあり，また2時間から4時間にかけて血中濃度はあまり下降せず6時間において尚 0.96，0.26 mcg/cc の値を示した。又健常ラットに Spiramycin 5 mg を 1 回経口投与し血液，肺，肝，腎，脾の各臓器内濃度を時間の推移と共にみると他の諸剤の臓器内濃度推移と似かよつた傾向を示した。

次に 2～3 の新 Penicillin 製剤について報告する。

Pc-V の筋注用製剤 Dibenzylethylendiamine di Pc-

V（以下，DBE-Pc-V と略）を健常成人3例に 40 万単位1回筋注した際の血中濃度を同量経口投与した従来の Pc-V と cross-over により比較したところピークは2時間値で DBE-Pc-V 1.31 u/cc，従来の Pc-V は 2.27 u/ml で DBE-Pc-V の方が低値を示した。副作用として注射局所の疼痛が著明であつた。

最近創製をみた合成 Pc 製剤である Aminophenyl-acetamido-Pc 及び Phenoxypropyl-Pc に対するブドウ球菌の感受性を Pc-G, Pc-V, Phenoxyethyl-Pc, DMP-Pc 及びその他の抗生剤と比較すると Pc-G 高度耐性株は APA-Pc にも高度耐性を示した。これは Pc-G と同様に Penicillinase の影響を受けるためと思われる。PP-Pc も多少その傾向がみられるが APA-Pc 程ではない。APA-Pc, PP-Pc を特に Pc-G と比較すると Pc-G, APA-Pc, PP-Pc の順に 21.5%, 36.5%, 51.2% とブドウ球菌感受性株が多くみとめられる。感受性別に株数を % で示し感受性分布をみると高度耐性株は Pc-G に最も多く，ついで APA-Pc, PP-Pc の順である。

これとは逆に肺炎球菌では APA-Pc 及び PP-Pc に対する感受性は Pc-G より鈍な傾向がみられる。

PP-Pc 353,500 単位（250 mg 相当）を健常成人3例に1回経口投与した際の血中濃度を従来の Pc-V との cross-over により比較すると Pc-V より低値を示した。同様に APA-Pc 250 mg 1 回経口投与した際の血中濃度は PP-Pc とは逆に Pc-V より高く，かつ持続時間の延長がみられた。

APA-Pc, PP-Pc, DBE-Pc-V の各 5 mg 相当の投与による健常ラット臓器内濃度の比較では血液，肺，肝，腎等で似かよつた消長の傾向を示したが，APA-Pc 脾内濃度の持続時間の延長がみられた。DBE-Pc-V, PP-Pc では臓器内濃度の低下が早期にみられる傾向を示している。

最後にわれわれの教室で最近経験した数種抗生剤の使用成績を示すと，先ず Spiramycin を内科系感染症5例に使用し無効1例，有効4例の成績をえた。副作用は特にみとめられなかつた。

次に APA-Pc の使用例について簡単に紹介すると，患者は 25 才，男性，本年 9 月 23 日登山中転落，肋骨骨折，右橈骨々折にて某院入院加療中 29 日頃より腹部膨満，石季肋部痛及び悪寒戦慄と共に 38～39℃ の発熱をみた。各種化学療法剤の投与を受けたが自他覚症状軽快せず，10 月 26 日当内科に入院した。入院時体温は 39.5℃ を示し，右季肋部の圧痛が著明であつた。諸検査の結果肝膿瘍の疑いにより先ず Tetracycline 500 mg づつ1日2回点滴静注，総量 6.5 g に達するも多少の解熱傾向をみたのみで著変を呈さず。その後原因菌として黄色ブドウ球菌及び非溶血性連鎖球菌を検出し，感受性測定の成績から APA-Pc 500 mg づつ 6 時間毎経口投与に切りかえたところ本剤使用翌日より解熱傾向がみられ漸次平熱に向うと共に自他覚症状も改善され現在経過観察中である。

Novobiocin と Tetracycline の合剤使用例では8例中敗血症及び急性扁桃炎の2例が無効，他は全て有効であつた。副作用は認められなかつた。

（4） 最近経験せる亜急性細菌性心内膜炎の4例の臨床的考察

村上精次・池本秀雄・寺田文夫
中沢信八・塩川優一
順天堂大学第一内科

最近の化学療法の進歩により，従来予後全く不良の疾患とされていた亜急性細菌性心内膜炎の治癒率は著しく高められている。

われわれは最近の約3年間に臨床的に亜急性細菌性心内膜炎と診断し，全例に血中より緑色連鎖球菌を証明し得た4例を経験し，それらを種々の臨床的見地より比較検討し，また遠隔成績についても検討したので報告する。

症例は 29 才男子，57 才男子，30 才女子，29 才女子の4例で，1 例のみ 50 才以上で他の 3 例は 30 才以下の比較的若年者に見られた。原因菌は全べて緑色連鎖球菌で，菌集落は血液 1.0 cc 当り 70 ないし 120, 30 個で，何れも動静脈血より連日証明された。

発病より入院までの期間は4例とも可成り長く約1カ月で，入院前は関節ロイマ，或は腎炎等と診断され治療されていたものが多くみられた。なお1例は約5年後にみられた再発である。入院時の主要症状は発熱に次いで皮下出血或は関節痛或は心悸亢進，咳嗽等を主訴としていた。

1例は先天性心疾患，他の3例は弁膜障害があつて，心臓所見では心雑音を聴取し，心肥大が認められたが，血圧は何れも正常値であつた。

各症例とも本格的に抗生物質の投与を開始した後 1～2 日後に下熱し，また血液培養も陰性となつた。

1例は，ペニシリン 240 万単位投与後，翌日より全く下熱したが，処置の連絡の手違いによりペニシリン投与が 60 時間ほど中止された所，再び高熱を発しペニシリンの再投与によつて2日後平温まで下熱した。このことは興味ある事実と思われる。

また1例は入院時妊娠8カ月であつたが，本人のつよい希望により妊娠を継続すべく強力な化学療法を行なつたところ血液よりの菌も陰性となり，約3カ月後正常分

娩したが，理学的検査で乳児は全く異常なく，また退院後約6カ月の診察でも生後8カ月で体重は 9.5 kg で，心臓にも異常所見は認められなかつた。このことより緑色連鎖球菌は胎盤を経て胎児に影響を及ぼす事はないものと考えられ甚だ興味深いことと思う。

心電図では，不完全右脚ブロック，Wandering pace maker，洞頻脈，僧帽性Pの傾向等が認められた。

一般症状としては，1例に皮下並びに粘膜下出血，1例に粘膜下出血が認められた。オスラーの結節は1例にのみみられた。脾腫及び肝腫脹は2例に認知された。

赤沈値は全例がかなり高度の促進を示し，白血球数は1例に増加が認められた。なお殆んど全例に軽度の貧血がみられた。

肝機能は1例に軽度の障害が認められたほかは特に異常はみられず，尿では全例に軽度の蛋白尿と，顕微鏡的血尿がみられたが，尿培養では血液より得られた原因菌と同様の菌が証明されたものはなかつた。その他全例にA-G 比の可成りの低下がみられた。Waaler Rose Test, ASL-O は全例正常値を示したが，CRP は測定した3例とも陽性を示した。

原因菌の薬剤感受性を感応デイスクを使用して測定したが，各症例とも各種抗生物質に対して著明な感受性を示し，特にクロランフェニコール及びエリスロマイシンに対して強い感受性が認められた。

各症例に使用した抗生物質は，3例にペニシリンを単独に投与し，1例はペニシリンとテトラサイクリンを併用投与した。全例が 2～3 カ月で治癒し，特に合併症と思われるような症状もみられなかつた。なお治癒の判定は臨床症状の改善と同時に血液培養の持続的な陰性化，赤沈及び白血球数の正常化によつた。

現在4例とも正常な日常生活を送つており，特に後遺症と思われる症状を訴えているものはない。

以上の症例を通じて知り得たいことは，次のとおりである。

1. 今日なお緑連菌がペニシリンに対して感受性が高く，それのみにて治癒しうることが多いこと。

2. 初期の診断として，とくに心臓弁膜症の患者の高熱が，リウマチ様関節炎，リウマチ熱，腎炎等と誤られ易いこと，従つてかかる場合の血液培養は非常に重要であること。

3. 妊娠8カ月の亜急性細菌性心内膜炎の患者が，適正な治療により，妊娠を継続し，正常分娩を行ない，且つ娩出児に全く異常が認められなかつたこと。

(5) 恙虫病に対する Demethylchlortetracycline の治療経験

荻間　勇・山作房之輔
近藤有好・星野昭夫
新潟大学医学部木下内科教室

恙虫病の化学療法として SMADEL らの抗生物質大量短期投与法によれば急速に下熱させることは可能であるが，屢々約1週間後に再燃を起すことが欠点とされている。これは病初に大量の抗生物質を用いる為，抗体の産生が妨げられることによるものと考えられる。之に対して桂教授によつて提唱された小量抗生物質長期投与法は，病初に治療を開始しながらも抗体の産成を妨げないので，殆んど再燃なく円滑に治癒させることが可能である。即ち恙虫病と診断決定すると，1回 50 mg 宛1日2回の TC 系物質を経口投与し，平熱となつた後は 25 mg 宛2回とし，およそ3週間で全量 1.5 g に達する迄継続する。本法による治療は大量投与時に比し，血清 γ-Gl 値の上昇，*B. proteus* OXK 菌に対する血清 WEIL-FELIX 反応凝集価等が，何れも高い価をとる。

我々は Demethylchlortetracycline (DMCT) を本年夏阿賀野川流域の五泉市高山及び新津市新関地区に発生した5例の恙虫病に用い，良好な成績を得たので報告する。感染は5例とも有毒地で Thrombicula に刺されたもので，全例有熱時の患者血液をマウス腹腔内に接種し，初代で *Rickettsia* の分離に成功した。

第1例　44 才，男

6 月 18 日から毎日有毒地で農耕と草刈りに従事，25 日から全身倦怠，熱感があり，30 日即ち第 6 病日に 39.8℃ に発熱し初診，左外頸部に Thrombicula の刺口を認めた後耳介リンパ腺の圧痛，腫脹と，胸部，腹部に発疹を認めた。DMCT 1 回 50 mg，1 日 2 回宛投与し，下熱後 13 病日より 1 回投与に減量し，29 病日迄 24 日間全量 1.5 g を与えた。本例は DMCT の初使用例であるので，一応 TC と同量の 1.5 g を投与し円滑に治癒することを確めた。尚 W-F 値は無熱 2，3 週に 320 倍陽性，γ-Gl 値は無熱 2 週 32.4%，3 週 27.9% と夫々上昇した。

第2例　16 才，女

6 月 30 日から 2 日間有毒地に入り，7 月 7 日から全身倦怠，頭痛，9 日即ち第 3 病日に発熱 39.2℃，刺口は右臀部，右鼠蹊リンパ腺の圧痛，腫脹，胴部の発疹を認め，肝，脾を半横指径触れた。4 病日から DMCT を投与したが本例から 1 回の投与量と第 1 例の 2/3 に減じて 33 mg とし，1 日 2 回宛，下熱後 12 病日からは 1 回に減じ，25 病日迄 22 日間，全量 1 g で円滑に治癒し

た。W-F 値は無熱2～4週に 320 倍陽性，γ-Gl 値は無熱4週に 27.9% に上昇した。

第3例 39 才，男

7月5日に有毒地で農耕に従事し，11 日より全身倦怠感，13 日即ち第3病日には 38℃ に発熱，刺口は左肩甲部で，左頸部リンパ腺の圧痛，腫脹を認めた。DMCT 33 mg 宛2回投与，下熱後7病日より1回投与に減量，28 病日迄 26 日間，全量 1 g で治癒した。W-F 値は無熱3週で 160 倍陽性，γ-Gl 値は 31.1% に上昇した。

第4例 42 才，女

7月初めから毎日有毒地に入つていたが，18 日より全身倦怠，熱感があり，20 日即ち第3病日に 39.8℃ に発熱，刺口は右外陰部で右鼠蹊リンパ腺の圧痛，腫脹を認め，直ちに DMCT 33 mg 2 回宛投与し，12 病日より1回に減じ，24 病日迄 22 日間，全量 1 g で円滑に治癒した。W-F 値は無熱2週 160 倍陽性，γ-Gl 値は 21.1 % に上昇した。

第5例 27 才，女

7月初めから毎日有毒地で農耕に従事し，15 日より全身倦怠，熱感があり，18 日即ち第4病日には体温 39℃ となり，刺口は右鼠蹊部で，右鼠蹊リンパ腺の圧痛，腫脹，胸部の発疹を認めた。DMCT 33 mg 2 回宛を投与したが完全に下熱するのが，他の4例より数日遅れ，16 病日より1日投与に減量し 27 病日迄 24 日間，全量 1.2 g で治癒した。

尚，全例に DMCT の副作用を認めなかつた。DMCT は他の Tc 系抗生物質よりも高い血中濃度を長時間持続し，一般に Tc 剤より少い量で効果を挙げ得ると云われる。そこで我々は恙虫病を円滑に治癒せしめ得る全量 1.5 g の Tc の代りに，2/3 量即ち全量 1 g の DMCT で治療することを試み，1回の投与量を 33 mg に減量すると共に，下熱後は1日1回投与とした。従つて投与日数は抗体の産生を充分にし，再燃を防ぐ為に従来通り3週間前後とした。第 2～4 例は全量 1 g で円滑に治癒し，第5例は下熱が若干遅れたので慎重を期して全量 1.2 g を用い再燃なく治癒した。

恙虫病の治療は 1.5 g 以下の Tc 投与によつても円滑に治癒することは稀でなく，只，1 g 内外では時に再燃を起すことがあるので 1.5 g を用いる方が安全であると桂教授も指摘されている。我々の DMCT 使用例は略々 1 g で円滑に治癒したが，少数に過ぎないので今後症例を重ねて検討する予定である。

(6) 細菌性赤痢に対するパロモマイシンの使用経験

荻間 勇・山作房之輔・星野昭夫
新潟大木下内科
荒井奥弘・伊藤慶夫
長岡日赤病院

耐性赤痢菌は近年増加の傾向にあり，近時耐性菌による集団赤痢の報告もあつて，新しい抗生物質の出現が強く望まれている。我々は最近 Paromomycin (ユマチン) を細菌性赤痢に使用し，その単独使用時に於ける治療効果を投与量の面から比較検討したので報告する。

対象は本年8月初旬より9月下旬迄に新潟大学木下内科と長岡赤十字病院に入院した患者及び保菌者で本剤による治療開始前には，抗生物質の投与を受けていない 22 名 (内保菌者9名) である。菌型は *S. flex* 2a 1，2b 1，3a 10，6 型 9，*S. sonnei* 1，合計 22 株である。

薬剤投与法並びに菌検査法：

Paromomycin の投与は次の如く4群に分けた。即ち，2 g 4 回分服群 (Ⅰ法)，1.5 g 6 回分服群 (Ⅱ法)，1 g 4 回分服群 (Ⅲ法)，0.75 g 3 回分服群 (Ⅳ法) で何れの群も6日間宛投与した。菌検索は連日直接採便法を用い，S-S 寒天培地で分離培養し，生物学的性状を確かめた上で血清学的に同定した。耐性検査は寒天平板稀釈法を用いて CM，TM，SM，Paromomycin につき測定した。対象 22 名全員入院は9日間で連続3回陰性の場合を菌消失とみなし，中1回は投与中止後 24 時間後に施行した。

治療成績

効果判定には発熱，便性回復，便回数の正常化，菌消失，1カ月後の再排菌を目標としたが，その結果 24 名中2名は腹痛，裏急後重が本剤を4日投与しても好転せず且つ菌消失を認めない為に中止し，1名は1カ月後に再排菌をみたが，他の 21 名即ち 87% は効果判定目標を認め，有効であつた。

1) 排菌停止日数

Ⅰ法では1日から3日と最も短いが，Ⅲ法とⅣ法では1日で菌消失する事がなく，2日から4～5日を要した。

2) 発熱期間

Ⅰ法，Ⅱ法では1日から2日で下熱するがⅢ法，Ⅳ法になるにつれて平均値で遅延する。

3) 下痢停止日数と便性回復

下痢停止日数はⅠ法では2日から4日，Ⅱ法では4日から5日，Ⅲ，Ⅳ法では2日から6日を要し，Ⅰ法，Ⅱ法がⅢ法，Ⅳ法よりよい様であるが，便性回復ではⅠ法，Ⅱ法では8月以上の者が夫々1名宛みられ，Ⅲ，Ⅳ

法より遅延する。なおⅢ法を施行した2例で腹痛，下痢の回復が悪く投与4日で他の療法に変えた。

4) 耐性菌に対する効果

22 名中 5 名約 22% に耐性菌を認め，その中 4 名は CM, TC, SM 3 者耐性で 1 名は CM 単独耐性を示したが何れも本剤で治癒した。耐性検査では本剤と CM, TM, SM の間に交互耐性を認めなかつた。

5) 再 排 菌

検査し得た 18 例中 1 例に 1 ヵ月後の再排菌を認め，他の 1 例に再感染 (3a→VX) を認めた。

6) 副 作 用

殆んど全例に軟便傾向を認め，1 例は錠剤が大きく服用出来なかつた。その他胃部膨満減，食欲不進，嘔気，嘔吐などは認め得なかつた。

考按並びに結語

抗生物質に対する多耐性赤痢菌が出現し，これに対処する方法が検討されておるが，CM, TC, SM に交叉耐性を示さない Paromomycin の出現は注目してもよい。少数例の為，断定的な事は云えないが，2g 投与でも服用を中止せざるを得ない様な副作用をみなかつた事と前記4法の成績の示す如く1日の投与量の多い程，良好な成績を挙げている点から，更に増量すればよりよい成績をおさめ得るとも考えられる。

以上要約すると，24 例に Paromomycin を投与し，次の結果を得た。

1) 便性回復の点を除けば，投与量の多い程効果がある様に思われる。事実1日量 1g 投与群中2例は下痢，腹痛の臨床症状の好転なき為に他の薬剤に変えた。

2) Paromomycin に対する耐性菌は1例も認めず，且 CM, TC, SM と本剤との交叉耐性を認めなかつた。

3) 18 例中の 1 例に 1 ヵ月後の再排菌を認めた。

4) 殆んど全例に軟便傾向を認め，1 例は錠剤が大きく服用出来なかつた。腹部膨満，食欲不進，嘔気，嘔吐等の副作用はなかつた。

(7) Propionyl Erythromycin Lauryl Sulfate の使用経験

石山俊次・隅田正一・武田盛雄
水谷嘉夫・永山隆一
関東逓信病院外科

Erythromycin のエステル型は内服後の血中濃度の発現が速かであり，高い血中濃度がえられることで注目され，先に Propionyl-Erythromycin が発表されたが，今回は Propionyl-Erythromycin laurylsulfate の経口投与時の血中濃度，及び臨床知見について報告する。

先ず血中濃度について述べると，検定には重層法を用い，試験菌にはブドウ球菌 209P を使用した。

200 mg 経口投与時の血中濃度を2例について述べると，いずれの例でも略同様の経過を示し，投与後4時間で Peak に達しその平均値についてのべると，内服後 30 分で 0.39 mcg/ml, 1 時間で 0.86 mcg/ml, 2 時間で 1.28 mcg/ml, 4 時間で 1.58 mcg/ml で Peak に達し，8時間後でも尚 0.86 mcg/ml を示す。これを先に発表した Propionyl-Erythromycin の 200 mg 経口投与時の血中濃度と比較すると lauryl-sulfate は極めて高い血中濃度を示しておる。

次に 300 mg 経口投与の場合はその各々の例についてみると，略々同様の経過を示し，4時間で Peak に達し，平均値で示すと 30 分値で 0.75 mcg/ml, 1 時間値で 1.7 mcg/ml, 4 時間で 2.55 mcg/ml, 8 時間でも 1.85 mcg/ml である。

これを Erythromycin 及び Propionyl-Erythromycin の同量内服時の血中濃度と比較すると，投与後のいずれの時間でも lauryl-sulfate は血中濃度が高く，且長時間に亘つて高い血中濃度を示しておる。

500 mg 経口投与の群では Peak は内服後4時間に現れ，平均値で 6.4 mcg/ml に達し8時間後でも 2.75 mcg/ml と極めて高い血中濃度を示す。

これを Erythromycin 及び Propionyl-EM の 500 mg 投与時の血中濃度と比較すると，EM, P-EM は Peak に達してから速かに血中濃度の低下を示すが，lauryl-sulfate は長時間にわたつて高い血中濃度を保つ。以上の様に lauryl-sulfate はいずれの投与量の場合でも EM 及び Propionyl-EM よりも高い血中濃度に達し，しかも長時間に亘つて高い血中濃度を示した。

次に臨床成績について述べると，比較的表在性の外科的感染症 28 例について，1 日量最少 400 mg から最大 1,200 mg までを，最短 2 日から 11 日間投与した。

25 才の男子で右大腿内側のフルンケルでは，1 日量 1,200 mg を 4 日間用いて全治した。

28 症例の中著効を示したものは 10 例 35.7%，有効例は 14 例 50%，無効例は 3 例で 10.7% で略々 85% によい結果を得た。以上 Propionyl-Erythromycin laurylsulfate の使用経験について報告した。

(8) 産婦人科領域に於ける Propionyl Erythromycin Lauryl Sulfate の使用経験

真柄正直・高瀬善次郎
直江光郎・吉田雄一
日本医科大学真柄産婦人科教室

今回，我々は Propionyl Erythromycin Lauryl Sulfate の提供をうけ，これについて 2, 3 の基礎的実験を行ない，かつ産婦人科領域の感染症に使用し，いささかの知見を得たので，その概要について報告する。

従来の Erythromycin は胃酸に弱く，pH 6 ですでにその効力が減退するとされているが，EMLS は酸に対して安定であり，特にグラム陽性球菌類に対して有効であるといわれている。

まず血中濃度についてみると，健常人 4 名について EMLS 300 mg 内服，及び従来の EM 300 mg 内服の際の血清中濃度を夫々測定し，cross over して比較検討した。これら抗生剤の投与量は，我々の教室における 1 回の投与量をもつて基準としたものである。

まず，いずれも早朝空腹時に各剤を投与し，投与後 1 時間，2 時間，3 時間，5 時間，8 時間後に肘静脈から採血し，その血清中の各薬剤の濃度をカツプ法の木村氏変法により測定した。検定菌には枯草菌を用いた。

血清中濃度の平均値は，両者とも 3 時間で最高値に達し，EMLS は最高値 9.24 mcg/ml の値をとり，内服後 8 時間を経過するも，なお 2.4 mcg/ml の値を示した。また，従来の EM に比してすべて高い濃度を示している。

尿中濃度も血中濃度と同様な方法で測定し，血中濃度と同様，EMLS の方が従来の EM より高い濃度を示した。

つぎに，羊水，臍帯血，悪露中濃度も，それぞれ前記の枯草菌を検定菌としてカツプ法の木村氏変法を用いて測定した。なお，羊水，臍帯血はその性質上，同一患者から時間を追つて採取すること，及び同一患者に対して cross over して検することは不可能であり，EMLS のみの移行濃度を個々の患者について測定した。

羊水中濃度の成績は，投与後 1 時間では未だ羊水中への移行は認められず，約 2 時間で初めて 0.19 mcg/ml の移行が認められ，約 3 時間で最高値 0.28 mcg/ml の値を示した。

つぎに臍帯血中濃度であるが，健常人血中の約 10 分の 1 の濃度の移行が認められた。即ち投与後 1 時間で 0.2 mcg/ml, 3 時間で最高の 0.87 mcg/ml, 8 時間で 0.15 mcg/ml である。

つぎに悪露中濃度は同一患者から時間を追つて採取，測定したものである。その成績は，母体血中濃度の約 20 分の 1 の濃度が認められた。即ち，6 時間で最高値をとり，12 時間では痕跡程度である。

これら羊水，臍帯血，悪露そのもの自体に殺菌力のあることは，既に教室の安室，池田，星野らが発表しているところであり，かつ，抗生物質を全身投与した際に，これらに抗生物質が移行することも明らかにされているところであるが，今回の実験においても，EMLS を全身投与した際に，明らかに移行することが認められ，その臨床応用には大いに期待されてよいものである。

つぎに臨床成績について述べる。EMLS を投与した症例は 15 例である。

即ち症例 1 は腹式帝王切開術後，症例 2 は正常分娩後，症例 3 は流産後，症例 4 は早期破水の分娩後明らかに感染の恐れのある症例に対して予防の目的で使用した症例であり，投与量は症例 1 では 1 回 300 mg，その他の症例では 1 回 200 mg を 6 時間毎に投与し，2～8 日間で総量 1.6～9.6 g に及び，分娩後の経過は良好であつた。

症例 5, 6 は腹式帝王切開後に腹壁創傷感染を起した症例であり，1 回 300 mg を 6 時間毎に投与し，投与後の経過は良好で無事退院した症例である。

症例 5 は，投与前には体温 39.0℃，白血球数 10,400 であつたが，1 日 1,200 mg 投与を 7 日間続けたところ投与後第 4 日にして平熱となり，検出菌はコアグラーゼ陽性黄色ブドウ球菌及びグラム陰性桿菌であつた。

症例 7 は，コアグラーゼ陽性の黄色ブドウ球菌による産褥感染であるが，1 回 200 mg，6 時間毎投与を行ない投与後 4 日で，高温，白血球数ともに正常となつた症例である。

症例 8, 9 は子宮筋腫の手術後原因不明の発熱をした症例である。症例 8 では 1 回 300 mg 6 時間毎投与により治癒したが，症例 9 は他剤を併用したため効果は不明である。

症例 10 は悪性卵巣腫瘍の患者の感染症に，長期に亘つて投与した症例であり，効果のないまま死の転起をとつたものである。

症例 11 は化膿性附属器腫瘍の患者に使用した症例であり，1 日量 1,200 mg 投与により解熱し，白血球数も減少し，有効であつた症例である。

症例 12～15 は，新生児の発熱及び未熟児の感染予防に EMLS の Oral Suspension を使用した症例であり，いずれも 1 回 6.25 mg，3 時間毎投与により新生児発熱は 3～5 日，未熟児では 3～13 日間投与し，いずれも経過良好で無事退院した症例である。

以上 15 例に投与した結果，本剤内服による副作用は殆んどなく，食欲不振，悪心その他の症状を示したものはなかつた。

ま と め

1. 健常人 4 名について，血中，及び尿中濃度を測定し，従来の EM 製剤と，cross over してその成績を比較検討した。