

2) *In vivo* においては *in vitro* の場合にくらべ、結合率および不活性化率は低く、再生率が高い。

3) PC-G および合成 Penicillin は血清蛋白分画中大部分は Albumin と結合する。

4) PC-G にくらべ合成 Penicillin は概して結合率、再生率および不活性化率ともに高値を示す。

(28) 細菌性赤痢菌保菌者の新合成ペニシリン「Viccillin」による治療

戸谷 徹造・山中 敏樹

名古屋市長東市民病院伝染科

私共は新合成ペニシリン「Viccillin」を用いて細菌性赤痢患者 10 例、(感性菌患者 4 例、耐性菌患者 6 例)、赤痢菌保菌者 13 例(感性菌保菌者 7 例、耐性菌保菌者 6 例)、計 23 例の治療を行なった。

之等患者よりの検出菌型は 3a 9 例, 2a 5 例, *var.* Y 4 例, 2b 2 例, 1b, *var.* X, *Sonne* 各 1 例で耐性菌患者及び保菌者よりの検出菌はいずれも多剤耐性菌であった。

Viccillin (以下、Vic. とする) 使用方法初回 500~1,000 mg を投与し以後毎 6 時間毎に 250~500 mg 宛 4 日間投与し 1 タールとした。Vic. 投与後解熱に要した日数は 1~2 日で、便回数に正常化に要した日数は 2~3 日、便性の回復に要した日数は 3~4 日で良好な結果を示した。排菌の停止を服薬中に認めたものは患者では総てに認めたが服薬終了後 1 例に再排菌を認めたものがあつた(6 日目)。又保菌者では 13 例中 1 例にのみ持続排菌があり、2 例に再排菌があつた(4 日目, 8 日目)。之等後排菌のあつた例は TC, TAO 等を用い治療した。

即ち Vic. 治療による持続排菌は 1 例 4.3%, 再排菌 3 例 13.0%, 計 4 例 17.3% であつた。しかして之等後排菌検出に普通 SS 培地と CM 加 SS 培地を私共は用いているので普通 SS 培地のみでは再排菌を 1 例 4.3% に認めたのみで他は何れも CM 加 SS 培地によつて検出したものであつた。之を耐性菌症例につき常用赤痢治療剤と比較するとき CM 43.1%, TC 36.9%, KM 25.9%, Nitrofurantoin 30.5% に比し 8.3% で極めて良い結果を示した。

次に厚生省腸内細菌研究班の方法に従つて Heart-Infusion Agar 平板を用い画線法により標準菌株 9 株及び耐性菌株 16 株につき Vic. 抵抗性を検査した処いづれも 6.25 mcg/dl 以下で発育を阻止した。

以上今回の治療成績は試験管内試験とよく一致し今日

の赤痢治療剤として有効なものと云える。

〔質問〕 奥山 宣夫(大阪市大羽外科)

1) Viccillin の赤痢菌に対する臨床成績において、有効無効を定める判定基準は何であるか。

2) Viccillin を使用するとき水に難溶性であるが、溶媒は何を使つたか。その溶媒による影響は如何であるか。

〔回答〕 戸谷 徹造(名市立東市民病院)

1) 今日の赤痢では持続排菌または再排菌等、服薬終了後の排菌の有無をもつて使用薬剤の効果判定を行なつてよいと思う。

2) 厚生省腸内細菌研究班の方法に従がつて行なつた。

(29) 2~3 の新合成ペニシリンの皮膚科領域に於ける治験

伊藤 文利

岡大皮膚科

岡山地方に於ける皮膚科外来患者で膿皮症患者病巣より分離した Coagulase 陽性黄色ブドウ菌 114 株の耐性獲得の状態を述べた。その結果 PC の受感性は 28% しか認めなかつた。それでも尚各病院で PC が使用されている現在、PC を少しでも改良して生体内での有効性を期待する傾向が生れて来た。それに呼応して登場して来た合成 PC である Dimethoxyphenyl-PC, Methylphenyl-isoxazolyl-PC, Phenoxypropyl-PC, Aminobenzyl-PC について *in vitro*, *in vivo* での抗菌力、臨床効果を検索したが、いづれも従来の PC 製剤に比して優れていた。尚、内服に際して副作用と思われるものは僅に胃腸症状のみであつた。しかし、PC-G と Phenoxyethyl-PC との交叉性感作が皮内反応で陽性に認められている現在、上記の合成 PC にもありうることが想像される。

(30) 皮膚科領域における Daimeton の治験

谷奥喜平・伊藤文利・荒田次郎

岡山大学皮膚科

1. 健康成人 2 人づつの 8 群に分け、投与方法を変えて血中濃度の時間的経過を観察した。内服群、静注群、静注後内服群について、その血中濃度のピークは異なるが、持続性の点では似たような結果を示した。

2. 各種サルファ剤の血清蛋白結合率を、セロファンバック透析法により測定した。ダイメトンは、低い方に属しているが、このことはアレルギー性疾患の起りにく

いであろうことを暗示しているように思われる。

3. アプシードとの cross over study では、持続性の点で、ダイメトンが優れていた。

4. ダイメトンの各種膿皮症における治験で7例中5例に有効であった。特記すべき副作用は認めなかった。

(31) 新抗生物質 Rifamycin SV に 関する細菌学的研究

山本郁夫・中 沢 昭 三

東京大学伝染病研究所

山岸由紀子・牟田茂保・本間達子

丸 山 堯・赤塚信子

京都薬科大学微生物学教室

1. 抗菌スペクトラム及び抗菌力

Rifamycin はグラム陽性菌並びにグラム陰性の球菌に 0.1~0.006 mcg/ml の低濃度で発育を阻止する。グラム陰性桿菌、医真菌群には 50 mcg/ml 以上で無効である。

2. 患者分離の病原ブドウ球菌約100株に対する感受性

東大伝染病研究所附属病院検査室に於て 1962 年 4 月以降分離された病原ブドウ球菌約100株（既知薬剤、単剤、2剤、3剤、4剤、5剤耐性株並びに感受性株を含む）に対する Rifamycin の感受性範囲は 1.0~0.015 mcg/ml である。多くは 0.062~0.031 mcg/ml であったが、感受性の鈍い 1 mcg/ml が 3 株、0.5 mcg/ml が 3 株、0.25 mcg/ml が 12 株存在した。既知抗生物質耐性株に対しても感受性株と同一の感受性を示した。

3. 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

a) 血清による影響

10% 添加では全く影響はなく、25%、50% 添加により *Staph. aureus* の抗菌力は 0.012 mcg/ml より 0.026 mcg/ml となる程度で、その影響は少ない。

b) 培地 pH の変化による影響

余り抗菌力の変化は認められない。

c) 溶液の安定性

100 mcg/ml の溶液について 5°C 及び 37°C で 10 日間保存した場合の抗菌力の変化を調べた。その結果3日までは全く抗菌力の減少は認められず、3日より5日まで急激に減少する。それ以後 10 日まではほとんど変化はない。この期間 5°C と 37°C の間に差異は認められない。

4. 細菌発育曲線に及ぼす影響

標準保存の *Staph. aureus* 209-P 株及び患者より分離の PC, TC, SM 3 剤高度耐性株を使用してその発育の当初及び対数期の初期、更に途上で薬剤を添加し、その発育曲線の影響を観察した。その結果 Rifamycin は今迄の抗生物質に見られなかった新しい阻害作用型式を有する抗生物質である事が判明した。即ち誘導期の初期に添加すると誘導期の延長だけで対数期、定常期の抑制作用のないタイプである。対数期の途中で添加すると溶菌現象と思われる曲線が得られた。

5. 殺菌的作用

石炭酸係数測定法を応用して実施した結果、24 時間判定では 50 万倍希釈で 2.5 分で陰性であり、48 時間判定では 5 万倍希釈で 2.5 分で陰性となる。対照の Phenol は 24 時間判定は非常に強い殺菌作用を有する。90 倍希釈で 5 分で陰性であり、48 時間では 80 倍であった。

6. 耐性獲得状態

教室保存の *Staph. aureus* 209-P 株及び *Staph. albus* の 2 株（既知薬剤感受性）の 15 代までの耐性上昇状況は PC, 或は EM などの場合と略々同様な感である。次に患者より分離の PC, TC, CP 3 剤高度耐性株 2 株については 2 代、3 代、4 代と実に急激な上昇を示した (SM 以上の急上昇)。その為、教室保存の 209-P 株を PC, SM, EM, TC, CP, KM, S 剤にそれぞれ単独耐性化せしめ、その各々耐性株について Rifamycin 耐性獲得状態を調べた結果、TC 耐性株が最も急激な上昇曲線を次で CP 耐性株が急速に上昇した。しかし KM 耐性株は全く上昇を認めなかった。

現在患者分離株の中でこれら単剤耐性株を求め、この点更に究明中であるので次の機会に報告する。

7. Rifamycin 耐性株に対する既知薬剤の感受性

試験管内での 15 代耐性獲得株 (64 mcg/ml) に対する PC, SM, TC, CP, EM, KM の感受性は原株 (Rifamycin 感受性株) のそれと略々同一であった。

〔追加〕 中 沢 昭 三（東大伝研）

先に述べた Rifamycin の細菌発育曲線の場合、誘導期のみが延長され、対数期、定常期の高さなどに変化がみとめられないものには水銀剤、多価フェノール類、逆性石けんなどの他、化学療法剤としてホモスルファミン、ネトロフラン誘導體などこの型を示すものが多い。抗生物質は大部分、誘導期の延長作用の他に対照期の抑制作用を示す。なおサルファ剤は誘導期の延長作用がなく、対数期の抑制が主な作用型式である。非常に興味ある抗生物質と思われる。

(32) Rifamycin SV の基礎的研究ならびにその臨床応用

酒井克治・光吉 聖・田中公一郎

中尾純一・金子 弘・奥山宣夫

岡本源八・西村良一・原田 繁

宮口正美

大阪市立大学医学部第2外科学教室

Rifamycin SV は *Streptomyces mediterranei* の産生する抗菌性抗生物質 Rifamycin B を、弱酸性の溶液で処理して作られたものである。我々は、種々の細菌に対する Rifamycin SV 感性を、Brain heart infusion agar をもちいる寒天平板4倍希釈法によつて調べてみた。ブドウ球菌、溶連菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌は、0.1 mcg/ml 以下の低濃度で発育を阻止されるが、グラム陰性桿菌に対する最小発育阻止濃度は、6.25 mcg/ml 以上であつた。

つぎに、外科的感染症病巣から分離されたコアグラゼ陽性黄色ブドウ球菌 129 株について、Rifamycin SV 感性を調べてみると、120 株、93% の菌株が 0.4 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止された。対照としてもちいた、ブドウ球菌 209 P 株の最小発育阻止濃度は 0.1 mcg/ml であつた。これら 129 株のブドウ球菌の Rifamycin SV 感性を、同時に施行した他の抗生物質に対する感性和比較してみると、Penicillin-G に対しては、129 株中 103 株、79.9% が 6.25 mcg/ml 以上、Streptomycin および Tetracycline に対しては、62 株、48.1% が 25 mcg/ml 以上、Chloramphenicol に対しては 20 株、15.6% が 25 mcg/ml 以上、Erythromycin に対しては 14 株、10.9% が 6.25 mcg/ml 以上の耐性分布を示すのに対し、Rifamycin SV では、わずかに 9 株、7% だけが 1.6 mcg/ml 以上の濃度で発育を阻止された。なお、他の抗生物質に高度の耐性を示す 5 株のブドウ球菌についても、Rifamycin SV 感性を調べてみたが、すべて 0.1 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止され、交叉耐性は認められなかつた。さらに、患者、医師、看護婦の鼻腔内から分離されたコアグラゼ陽性黄色ブドウ球菌 107 株について、Rifamycin SV 感性をしらべてみると、大部分の菌株が 0.4 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止された。同時におこなつた他種抗生物質に対する感性和比較してみると、Rifamycin SV との間に交叉耐性を認めなかつた。

つぎに、Rifamycin SV 1 回筋注後の血中濃度を、ブドウ球菌 209 P 株を検定菌とする重層法によつて測定してみた。健康成人に、本剤 250 mg または 500 mg を 1

回筋注したのちの血中濃度を 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間後に測定したのであるが、250 mg 筋注後は 3 例の平均値、500 mg 筋注後は 6 例の平均値であつて、いずれも 1 時間後にピーク値を示し、6 時間後においても、なお 0.015~0.133 mcg/ml の値を示した。したがつて、Rifamycin SV を臨床上に応用するに当つては、1 回 250 mg を、すくなくとも 1 日 2 回または 3 回以上投与する必要があると考えられる。

つぎに、Rifamycin SV をもちいた臨床使用成績について述べる。Rifamycin SV は 1 回 250 mg、12 時間毎に 1 日 2 回腎筋内に筋注した。Rifamycin SV 投与後 7 日間以内にすべての炎症症状の消退したもの、または起炎菌が完全に消失したものを著効、7 日以内に解熱して症状の好転したものを有効、症状の変化を認めなかつたものを無効とすると、著効 3 例、有効 5 例、無効 2 例という成績であつた。

症例 1 は 29 才の男子で、左大腿切断創に難治性の瘻孔を形成し、創液からは黄色ブドウ球菌が分離された。感受性検査の結果、Chloramphenicol、Erythromycin、Staphcillin に感性があり、これらの薬剤を 4 カ月にわたり使用したが、排膿が持続して瘻孔は閉鎖しなかつた。そこで、創を搔爬するとともに、Rifamycin SV を試用した。なお、この黄色ブドウ球菌の Rifamycin SV 感性は、0.1 mcg/ml であつた。Rifamycin SV 投与後、創よりの膿性浸出液が著明に減少し、10 日後の菌検索では黄色ブドウ球菌が検出されなくなつた。

症例 2 は 35 才女子で、乳房切断術後、黄色ブドウ球菌の感染のため、手術創が哆開して排膿が持続した症例で、約 40 日間にわたり、Chloramphenicol および Tetracycline を投与されたが効果はなく、Rifamycin SV 治療をおこなつた。すなわち、1 日 0.5 g 5 日間投与後には、排膿もなくなり創はいちじるしく清浄化された。以上の臨床例のほかは無菌的手術をうけた 7 例に、術後感染予防の目的で Rifamycin SV を使用したが、いずれもその目的を達した。しかし、Rifamycin SV を注射された全症例とも、注射時、局所に激痛を訴えたのみならず、注射部位の痛みは約 24~48 時間つづくようである。この点は、さらに改良されなければならないと考えられる。その他の副作用をあらわしたものはなかつた。

〔質問〕 大久保 晃 (関西医大内科)

他の抗生物質でも Albumin と結合しないで γ -Globulin と結合するものがあるか。

〔回答〕 荒谷 春恵 (広大薬理)

Rifamycin は血清蛋白中 Albumin とは結合し難く、Globulin とくに γ 分画と結合するが、このことは他の抗生物質と態度が異なり、興味ある点と思う。

(33) 制癌剤の組織培養による研究 (骨髓組織培養を中心として)

河村謙二・北川司良・西村耕治
河村章治・中島正温・本庸三
京都府立医科大学河村外科

手術療法と制癌剤との併用は、現在の癌に対する有効な治療法の1つであるが、制癌剤の投与には白血球減少という副作用の発現がある。それ故、吾々は制癌剤の骨髓に及ぼす影響に就て、先に組織培養法を用いて各種制癌剤を培地に直接添加した際の骨髓細胞の増殖状態を報告したが、更に今回家兎に一定量の制癌剤を経静脈的に投与した時の骨髓に及ぼす影響に就て同様組織培養により考察を加えたので報告する。

まづ制癌剤の投与量及び投与方法であるが、Tespamin 0.1 mg/kg 及び 0.2 mg/kg を連日投与群とし夫々の3倍量の 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg の週2回の間歇投与群に分け、家兎の耳静脈より投与、Mitomycin も同様 0.04 mg/kg, 0.08 mg/kg の連日群と、0.12 mg/kg, 0.24 mg/kg の間歇群に分け、合計前者は15日間、後者は5回投与した。その間、連日末梢白血球数の変動を観察すると共に、投与終了後直ちに家兎大腿骨骨髓も無菌的により出し、Hanke 氏塩類溶液に浮遊させ家兎血清加培地にて培養し、その有核細胞数を継時的に算定、同時に顆粒細胞の Neutral-rot 及び Eosin 色素による生体染色、墨粒の貪喰能に就て観察した。

まづ制癌剤投与時に於ける末梢白血球数の変動をみると、いずれも規定量投与終了後にかんがりの減少を認めるが、間歇投与群の方が幾分減少が緩徐な傾向を示しているのがわかる。

また投与前後の末梢白血球の百分比をみた時、顆粒白血球とリンパ球の比、換言すれば顆粒白血球のしめる割合が、連日投与群に於てより以上に減少するのがみられる。

以上の様な末梢白血球の動向をみた際の骨髓機能の状態をみるべく吾々は前述の如き、骨髓の浮遊培養法を用い継時的に72時間まで観察した。

まづ骨髓有核細胞数の増減に就てみると、両群とも対照に比し増殖能力の減退を示すも間歇群は連日群に比し幾分発育抑制が軽度な傾向を示している。また薬剤に就ても Tespamin は Mitomycin に比しより以上の抑制がみられ、殊に Tespamin 連日群は3時間目にやや増加の傾向を示すも直ちに漸減するのがみられる。

次に骨髓細胞、特に顆粒細胞の生体染色に就て観察した。即ち色素は臨基性色素 Neutral-rot, 酸性色素 Eosin

を培地に 0.01% の濃度となるべく培養時に添加、海野氏オブジェクトグラスを用い継時的にとり出し、その染色度を染色顆粒の強さにより 0, 1, 2, 3 度の4段階に分け細胞100箇を数え、その平均染色度を算定した。

まづ Neutral-rot 染色に就てみると、両薬剤とも連日群は対照に比し、培養3時間目に高い平均染色度を示し、早期に褪色の傾向を示す。一方間歇群に於ては、対照とはほぼ同様に培養6時間目に最高の染色性を示すも、やはりこれらも時間の経過と共に早期に褪色するのが認められる。

またこの事は培養時間を経過して色素液を添加した時の染色状態を観察するに、いずれも培養時間の長いもの程染色性が非常に高まる事がわかる。しかしこの場合にも同様、間歇群の方が連日群に比し染色度の低い傾向がみられる。この事からも前述の結果と一致するものである。

即ち細胞の機能旺盛なる状態に於ては色素染色をする程度抑制的に働らくものと考えられる。これからして機能の低下せるもの程高度に染色するのがわかる。一方早期褪色の点は、細胞内の色素顆粒が早期に破壊されて行く為に褪色して行くと考えられる。

次に Eosin 染色であるが、酸性色素は塩基性色素に比して骨髓細胞の生活機能の旺盛なるもの程、色素をより強力に摂取しない傾向があり、換言するならば機能減退、変性に陥ち入つた時に色素顆粒の出現をはじめてみるのである。従つて両群とも対照に比し時間の経過と共に高度に染色するのがみられるが、連日投与群、且つ Tespamin により高度染色の傾向がみられる。

次に墨粒貪喰に就てであるが、これも染色性と同様に墨汁の粒子の量により0度から3度までの4段階に分け白血球100箇を算定し、その平均貪喰度を出した。対照に於ては培養6時間目で最高の貪喰度を示し漸次減衰するのが見られるが、連日群が間歇群に比し約半分の貪喰能しか有していない傾向がわかる。

以上制癌剤の投与による骨髓に及ぼす影響に就て組織培養により考察した。

即ち要約すれば連日投与方法は間歇投与方法に比して、亦投与しない対照に比し骨髓細胞にかんがりの機能障碍をもたらしている事が、亦薬剤についても同様 Tespamin が Mitomycin に比し障碍度が大なる傾向を有する事が得られた。

なお今後、投与終了後、時間の経過と共に骨髓機能も如何に回復されていくか、亦その他の薬剤についても考察を加えて行きたい所存である。

〔追加〕 大久保 滉 (関西医大内科)

私もアレルギー性顆粒球減少症について末梢顆粒球数

よりは骨髓中顆粒球数のほうが予後に深い関係があることを認めており、骨髓に関する検索が制癌剤についても重要と考える。

(34) 実験的移植癌の発育に及ぼす中性子の影響 (第1報)

中塚正行・山中康光
谷口昭夫・荒谷春恵
広島大学医学部薬理学教室

先に、われわれは抗腫瘍性抗生物質ならびに放射性同位元素の薬理学的研究および該抗腫瘍作用と Hormone 類との伍用作用などについても検討し、興味ある 1, 2 の知見を得た。

ところで、今回比較的 7 線の混在の少ない単純エネルギーの中性子発生装置が設置されたので、悪性腫瘍の発育ならびに抑制に関する研究の一端として、実験的移植癌の発育に及ぼす中性子の影響を検討した。

装置は東芝製 T(d, n) 反応中性子発生装置で、動物を Target を中心に 1 分間 1 回転する Cage に挿入し、30, 81 および 219 rad を単独全身照射した。

実験動物は体重 20 g 前後の雄性 dd 系マウスを用い、EHRICH 腹水癌は 2×10^6 腹腔内に接種し、癌細胞数および臓器重量は接癌後 10 日に検討した。

健常マウスに中性子 30, 81 および 219 rad (LD_{50} の $1/20 \sim 1/2.5$) を全身照射した場合の体重および臓器重量を検討し、30 日間の観察では死亡例は全くなく、体重の消長にも著変ないが、対照群に比し、照射直後照射量にほぼ比例して一過性の減少をしめした後、漸次回復し、その後、対照群よりも増加をみとめた。その際の肝、腎、脾、肺および心重量は著変をみとめなかつた。

したがって、このような線量では生存率、体重および臓器重量にはほとんど影響を与えないものとみとめた。

中性子 30 rad 全身照射接癌マウス群の SD_{50} 、腹水貯溜量、癌細胞数および体重変化は接癌前日、接癌後 2, 4, 6 および 8 日照射群では、対照群に比し、 SD_{50} は

1.5~7.5日 延長し、腹水貯溜量は 1~2 ml、癌細胞数は $0.6 \sim 1.7 \times 10^8$ とそれぞれ減少し、また、体重はやや減少する傾向をしめし、軽度ながら制癌作用をみとめ、8 日後照射群でその傾向が大であつた。

81 rad 照射群では SD_{50} は 2.75~9.5 日延長し、腹水貯溜量は 0.5~2 ml、癌細胞数は $1.1 \sim 2 \times 10^8$ とそれぞれ減少し、また、体重はやや減少する傾向をしめし、制癌作用をみとめ、 SD_{50} は 6 日後照射群で著明に延長し、細胞数は 8 日後照射群で著明に減少した。

このような作用は 30 rad 照射群に比しあきらかであつた。

219 rad 照射群では SD_{50} は 2.5~12 日延長し、細胞数の著明な減少をしめし、また、体重増加は著明に抑制され、あきらかな制癌作用をみとめ、とくに、 SD_{50} は 2 および 4 日後照射の場合著明であつた。

このような作用は 81 rad 照射群に比し、さらにあきらかであつた。

その際の肝、腎、脾、肺および心重量は、接癌群では健常群に比し肝重量が増加し、腎重量はやや減少の傾向をしめし、これに中性子照射群では肝重量がやや回復の傾向をしめし、脾重量はあきらかに増加した。

以上のごとく、中性子は実験的移植癌の発育をあきらかに抑制し、延命効果をみとめ、あきらかな制癌作用をしめした。

このような作用を照射線量および照射時期から比較検討すると、細胞数は線量の増加にしたがい減少し、癌細胞の発育の盛んな時期において著明な減少をしめし、なお、前日照射群においても同一傾向をしめすが、 SD_{50} の延長は 30 rad 照射群では接癌後 8 日目、81 rad 照射群では 6 日後および 219 rad 照射群では 4 日後において peak をしめし、かならずしも同一態度をしめさなかつた。

以上のことより、中性子は制癌作用を有し、このような作用は主として、直接作用により、加えて、中性子の生体作用および接癌マウスの中性子感受性増大も関与するものと考えられる。