

(A) Fucidin の吸収, 排泄

健康成人男子 3 名に Fucidin-Tab. を砕いて, 500 mg を 1 回経口投与後, 1, 3, 5, 7 および 24 時間の血中濃度および尿中排泄量をブ菌 209 P 株を用いた Cup 法により測定した。

Fucidin の標準希釈系列を pH 7.38 の磷酸緩衝液でたてた場合, 3 名平均では 3 時間に最高値 4.3 $\mu\text{g/ml}$, 7 時間に 2.3 $\mu\text{g/ml}$ で, 24 時間値は測定不能であった。尿中排泄は 7 時間目まで, 3 名が 124 μg , 130 μg , 299 μg という回収で 3 時間目までは尿中に検出せず, 5 時間に 1 例のみ, 70.4 μg が回収されたにすぎず, 尿中への排泄の少ないことが示された。

また錠剤のままの場合には, 同一人の 2 名で行ない, 3 時間値 2.72 $\mu\text{g/ml}$ のピークで 1 時間目は証明されなかった。なお 7 時間値は 1.22 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄は 1 名のみで 5 時間までに 46.5 μg , 7 時間までに 181.5 μg の回収であった。

(B) Fucidin の臓器内濃度および胆汁内排泄

ウサギを用い, 50 mg/kg を筋注後, 30 分, 1, 2, 3, 5 時間目にそれぞれ 3 羽づつを 1 群として全採血にて殺し, 肝, 肺, 脾, 腎, 筋, および血清中の濃度を, 臓器は磷酸緩衝液にて 5 倍希釈して, Homogenizer にて homogenize し, 遠沈上清を 209 P 株を用いた Cup 法により測定した。

血清濃度は 30 分で 1.7 $\mu\text{g/ml}$. 1 時間値がピークで 2.1 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値は 0.8 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間以後は測定出来ず, 臓器では肝に最も高く 30 分値 12.6 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間値が 3.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。腎が最も低く 30 分値 4.2 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 3.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。肺, 脾にも, 肝につく濃度が示されたが, 筋肉も 30 分値 7.2 $\mu\text{g/ml}$. 1 時間 4.8 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 2.4 $\mu\text{g/ml}$ という比較的高い値が示された。

次にイヌを用いて, 10 mg/kg を静脈注射し, 胆管 Fistel を用いて胆汁を採取し, 胆汁内濃度と同時に血中濃度を測定した。

血中濃度は 30 分 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 0.26 $\mu\text{g/ml}$ でその後は証明されず, 胆汁内には 30 分にすでに 29.5 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し, 1 時間 14 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 5 $\mu\text{g/ml}$ が示され, 3 時間以後は証明されず, 胆汁内に高濃度に排泄されることが示された。

(C) Fucidin の蛋白結合率

Celophan-bag 透析法により Fucidin の蛋白結合率を測定したが, Novobiocin とほぼ同程度の 89.7% の高い結合率が示された。

(D) 血清による不活化

上記の蛋白結合率から Serum の 20%, 10%, 5% 添

加寒天に, Fucidin を倍数希釈して, 血清添加による不活化を検討したが, Control に血清を添加しない寒天では, 209 P の発育を 0.05 $\mu\text{g/ml}$ で阻止したが, 5% 添加では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止, 10% では 0.8 $\mu\text{g/ml}$, 20% でも 0.8 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止し明らかに血清添加による不活化がみられた。

(E) Fucidin の継代培養によるブドウ球菌 209 P の耐性獲得, Heart infusion broth を用いて, 継代培養によるブドウ球菌 209 P 株の耐性獲得をみると, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ までの耐性が 4 代と比較的急性に耐性獲得がみられ, 8 代で 100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性に達した。同時に PC-G について行なつたが PC-G については 14 代の耐性で PC-G より耐性獲得が早かつた。

(F) Fucidin の PC-G 耐性菌に対する感受性

臨床感染病巣より得た PC-G 耐性菌に対する Fucidin 感受性を Tube-dilution method によつてみると 40 株中, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ が 3, 0.1 μg が 2, 35 株が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され, *in vitro* での菌に対する抗菌力の優秀さが示された。

[II] 臨床的研究

Fucidin の臨床例数は未だ多きに達していないが, 黄色ブ菌を喀痰中に多数証明した菌性肺炎と思われる 2 例を含む 4 例に使用した。

Fucidin 2 g/day の経口投与により, 著明な下熱, 喀痰の減少, および胸部レ線像の著明な改善を 2 例経験し, さらに Bronchiectasis の 1 例で喀痰量の著減を見ている。

1 例, Lungengangrene の症例では同様喀痰量の減少をみたのであるが, 使用 5 日目より黄疽が出現し, 7 日目に中止, 中止後次第に黄疽の消褪がみられており, Fucidin の副作用と考えられた。

以上ブ菌感染症を含む症例に用い, 著明な効果を見たが, 一方黄疽発現の 1 例は使用上留意すべき事実と考えられた。以上基礎的臨床的検討より Fucidin はブ菌感染症が薬剤選択に支障を与えている今日, 1 つの試みられるべき薬剤と考えられる。

[11] Fucidin の基礎的臨床的検討

石井良治・前田外喜男・石引久弥
大井博之・恒川 陽・中村泰夫
慶応義塾大学医学部外科学教室

慶大外科において Fucidin の腸溶錠について, 基礎的および臨床的知見を得たので報告する。

1) 病原由来黄色ブ菌の各種抗生物質に対する感受性: 1962 年 6 月から 1963 年 6 月までの 1 年間に採

取した病巣由来黄色ブ菌 103 株に対する感受性を寒天平板希釈法により測定した。全菌株が 12.5 mcg/cc 以下、そのうち 83% は 0.19 mcg/cc 以下で発育が阻止されていた。なお Fucidin 12.5 mcg/cc の MIC を有する株は PC-G 12.5, MPI-PC 6.25, SM 25, TC 100 < mcg/cc の感受性を有する株であつた。

2) 血中濃度：黄色ブ菌 209 P 株を用いたカップ法により、健康成人 3 例について空腹時にそれぞれ本剤 500 mg, 250 mg を投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間値を測定した。500 mg, 250 mg 投与では 2 時間後にそれぞれ 1 例は血中に出現しているが他の 2 例は出現せず、500 mg 群のうち 2 例は 4 時間後 1.8, 1.7 mcg/cc でピークに達し、他の 1 例は 4 時間後 4.0 mcg/cc, 6 時間後 5.0 mcg/cc で上昇を続けた。250 mg 群のうち 2 例は 4 時間後 2.3, 0.8 mcg/cc で 6 時間後 2.6, 1.6 mcg/cc と上昇を続けた。他の 1 例では 4 時間でピークに達し、6 時間後下降を続けた。

試みに錠剤を破細し粉末状にして、健康成人 2 例について空腹時に投与したところ、500 mg 群は共に 30 分後より血中に出現し徐々に上昇し 4 時間後 2.1, 1.3 mcg/cc と最高値に達し、6 時間で減少した。250 mg 群は共に 30 分後血中に出現し、1 例は 1 時間後急激に 2 時間以後徐々に上昇し、4 時間後 2.8 mcg/cc で最高値に達し 6 時間以後下降を続け、他の 1 例は徐々に上昇し 4 時間後 0.5 mcg/cc でピークに達し、6 時間後下降を続けた。

以上の所見より 500 mg 群および 250 mg 群とも 4 時間後最高値に達し、250 mg 群では 6 時間後も上昇を続け、500 mg 群では下降を続けた。粉末状にしたものでは錠剤に比較して早く血中に出現し速やかに 6 時間以後下降した。

3) 臨床効果：慶大外科外来および入院患者のうち、ブドウ球菌感染症に思われるもの 43 名を対象とした。投与方法は一般には 250 mg 6 時間毎内服を行ない、炎症範囲が広範なものや重篤なものには 500 mg 6 時間毎投与を行ない、小児には 250 mg 12 時間投与を行ない、次のような結果を得た。この際 3 日以内に治癒したものおよび極めて著明に臨床症状の改善されたものを著効、3 日以上を要し治癒したものおよび臨床症状の改善されたものを有効、効果のなかつたものおよび増悪したものを無効とすると 43 例中著効 12 例、有効 23 例、無効 8 例で、合計有効 35 例で 81.4% の有効率を得た。疾患別では癰のような軟部組織感染症に効果が明らかであつた。投与量別では 500 mg 群 2 例共に有効、250 mg 群では 35 例中 8 例が無効であつたが効果の差は明らかでなかつた。

4) 起炎菌の感受性と Fucidin の効果 一般に PC-G 感受性菌による場合は効果を認めているが、病巣より黄色ブ菌を分離した 9 例中 4 例は PC-G 耐性株であり、4 例中 1 例は PC-G 耐性株であると共に TC 耐性株であつたが本剤は有効であつた。

5) 副作用：本剤内服後の副作用は腹痛、心窩部痛、心窩部不快感、食欲不振、下痢、嘔気、嘔吐、胃酸嚙噬、咽頭食道異物感が認められた。43 例中副作用の認められたものは 8 例で、23.8% であつた。なお 2 例は副作用のため投薬を中止した。内服 3~4 時間後に起る腹痛、心窩部痛、下痢等はいづれも一過性であり、投薬を中止すると間もなく消失した。発疹その他のアレルギー様の反応もなかつた。副作用のあつた 10 例中 6 例は女性および小児であつた。

6) 総括：本剤の血中濃度は個人差が著しいが 250 mg 投与でもピークにおいて 0.5 mcg/cc を示し、病巣由来黄色ブ菌の感受性では 0.19 mcg/cc で 103 株中 86 株、83% が発育が阻止されていた。臨床効果でも 81.4% の有効率を得ているのでブ菌感染症に対し、期待を持ち得ると考えられる。しかし副作用と血中濃度の点から製剤の改善が希望される。

12) Fucidin に関する臨床的検討

中 沢 進・岡 秀

大 石 久・佐 藤 肇

昭和医科大学荏原病院小児科

張 南薫・砂田裕和・野原俊一

昭和医科大学産婦人科学教室

新 井 蔵 吉

昭和医科大学中央研究室

耐性ブドウ球菌に対して有効であるとされている *Fucidium coccuneum* (K. Tubaki) の作る Fucidin を使用して一連の検討を行なつたのでいままでに得られた結果について報告する。

1. 最近分離せる溶血性黄色ブ菌 61 株に対する感性態度であるが 0.2 mcg/ml によつて大半の菌株が発育を阻止されている。EM 耐性株および CM 耐性株に対しても Fucidin は感性的ようであるが、今後菌株を追加してこの点を検討していきたい。

2. ジフテリア菌に対する最小発育阻止濃度は 0.05 ~ 0.02 mcg であつた。

3. 次に本剤服用後のブドウ球菌 209 P 株を使用した、血中濃度測定成績である。最初私達は錠剤そのままを投与し成人および小児については血中濃度を測定したところ、その価は非常に低く、しかも不安定で一定した

成績が得られなかつたので、同量を粉末状として投与し再び血中濃度を測定したところ、錠剤投与時に比較してはるかに高い(5~10倍)価を証明する事が出来た。以上の事実にもとづき、Cross over法にて錠剤と散剤の血中濃度を比較した。

その結果、散剤とした方が錠剤よりもその血中濃度がいずれの時間においても著明に高くなっている事がわかる。以上の成績は今後一般的な応用にあたって注目すべき点であると思われる。

4. 次に血中濃度および母乳中濃度の比較である。Fucidin 散剤を投与した場合の血中濃度と母乳中濃度を比較すると、大体母乳への移行は血中濃度の約1/10で非常に低いようである。錠剤と散剤を投与した場合を比較すると、散剤投与時の母乳中濃度が高い事がわかる。

5. Fucidin と各種抗生剤の併用の抗菌価におよぼす影響を、ブドウ球菌 209 P 重層培地を使用してその発育阻止帯におよぼす阻止帯の長さを中心として検討した。

PcG と 3 種の合成 Pc, すなわち MCI Pc, MPI Pc, DMP Pc おおの単独に重層した場合と、半量の Fucidin と半量の Pc を混合して重層した場合の阻止帯の長さを比較した。PcG と Fucidin を同量混合した場合においては、単独重層時に比較して各濃度において阻止帯の長さが著明に長い。MCI および MPI Pc との併用では協力作用は著明ではないが、DMP Pc との併用においては、かなりの協力効果が見られた。

Fucidin と KM および SM, TC, CM, EM, Nob との協力作用についても検討してみたが、いずれの組合せにおいてもわずかに併用による抗菌性の増強が得られた。

6. 次に治療成績の一部についてふれて見たい。症例数は合計 30 例であり、いずれもブドウ球菌の多数に証明された症例である。疾患の種類は 11 種類で、1日投与量は 0.5~2.0 g で、投与日数は 3~22 日で、投与総量は 3~31 g になつている。

臨牀的に全例に効果を検討したのであるが、2例に治療終了後再発を見ておる。第1例は臍部に肝膿瘍を伴つたと思われる重症例で、Fucidin とステロイドの併用によく反応しておる。

第2例は、咽頭化膿症に中耳炎を伴つた症例でこの例では Fucidin の投与中にもかかわらず化膿性中耳炎を発生し発熱を見ておる。次の例は気管支肺炎に使用した例で非常によく奏効した例である。

次の例はブドウ球菌性膿痂疹例であるが Fucidin の投与によく反応し全治しておる。

以上、得られた Fucidin を中心とした成績の一部を報告した。

[追加] 12) 田中栄一(昭和医大一内)

われわれは Fucidin 500 mg 錠剤を健康者 4 名、ならびに粉末にしたもの 6 名について空腹時、経口投与による血中濃度を測定し、川上氏重層法により測定(4時間水室内拡散)した。錠剤投与では、その血中濃度は2時間後から次第に高くなり4時間から6時間値において 1 mcg/cc とピークに達し、平均 0.6 mcg/cc の血中濃度を有しているように思われる。なお、上記同様な対象群 4 名を加入した 6 名について、粉末にして同様な方法で測定したところ2時間値は 1.8 mcg/cc, 4 時間値 2.5 mcg/cc とピークに達し、その後次第に減少し 12 時間後においてもなお 1 mcg/cc と割り合い高い血中濃度を示し、錠剤と粉末では約 2 倍の血中濃度差があつた。

[追加] 12) 藤森一平(川崎市立病院内科)

私共も肺炎 3 例、肺化膿症 1 例、計 4 例に Fucidin を投与し、肺炎には良い成績を得た。

代表的な気管支肺炎 2 例をみると、いずれも 1 日 1.5 g (500 mg づつ 3 回に分服) 投与し、下熱、喀痰量の減少、レ線所見の好転を認めている。副作用として 2 例ともに下痢が認められた。

なお、主に皮膚化膿巣から分離した 57 株のブドウ球菌に対する Fucidin の感受性検査では、大変高い感受性を示していた。

[追加] 紺野昌俊(東大分院小児科)

Fucidin の場合、腸溶錠の血中濃度値が低く、しかも一定していない。小児では便中にそのまま出て来ることもある。腸溶錠で血中濃度が低いのは、小児における特色かと考えていたが、内科でも腸溶錠で血中濃度が低いようであり、腸溶錠の血中濃度が低いことに対して、内科の方の御意見を伺いたい。また粉末にすると、非常に苦くて小児では服用出来ないと考える。

[回答] 畠山正巳(東大吉利内科)

Fucidin の剤型による血中濃度の相違は、小児では特に錠剤で悪いというが、成人でもその傾向があり、腸からの吸収という点だけが問題になるのか、今後の検討にまちたい。

[追加] 9-12) 岡 捨己(東北大抗研)

GADTEREDSON の報告では、Fucidin は *Myc. tuberculosis* に 0.5~1.6 mcg/ml でその発育を 50% 阻止するというので、Prof. JENSEN より Fucidin を得て、次の実験を行なつた。

(1) DUBOS albumin liquid media では Fucidin は 50 mcg/ml でその発育を阻止しない。

(2) dd 系マウスに H₃₇Rv を 10⁶ order で感染し Fucidin 2 mg を毎日注射したが、対照末処置群と同様 3 週間で死亡し、治療効果は認められなかつた。

13) 寒天平板拡散法による Nalidixic Acid の体液中濃度測定法ならびに感受性測定法

(誌上発表)

金沢 裕・倉又利夫
新潟鉄道病院

1. 薄層カップ法による体液中濃度測定法

実験方法

検定菌: *E. coli* NIHJ

培地: MUELLER-HINTON 変法 (感性ディスク用培地) pH 7.4

実験操作: 検定菌 1 白金耳を 1 ml の滅菌水に懸濁し, その菌液を 0.2% の割合に培地に混和接触し, 5 ml 宛規格型平板に分注する。平板にカップを立て, 標準, 被検体 (pH 7.5 の Buffer で希釈または pH 7.5 に修正) をみだし, 4 時間放置後, 37°C に培養し, 12~16 時間後に阻止円直径を測定する。

実験成績

阻止円と薬剤の対数濃度との間にはほぼ直線関係が成立し, 最低, Buffer 中 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 血漿中 1 $\mu\text{g/ml}$ まで測定可能であった。

ついで成人に 500 mg 1 回投与して血中, 尿中の生物学的活性濃度を測定した。血中濃度は 1, 2, 4, 7 時間値は 2.8, 13, 9, 2.4 $\mu\text{g/ml}$ で, 尿中濃度は 4, 6, 10 時間 450, 200, 36 $\mu\text{g/ml}$ で, 10 時間における尿中回収率は 18% であった。

2. 一濃度定量 (MIC-Bingle) デイスク法による感受性測定法

実験材料

培地: 感性ディスク用培地 pH 7.4 ならびに 5% 血液添加同培地

供試菌株: 日常検査の対照となることが多いと考えられる 17 種, 58 株を用いた。

接種菌量: 私どもが臨床的接種菌量と考えている菌量, すなわちコロニー形成の常に早いブドウ球菌, 腸内細菌およびその類似菌は cm^2 宛 10^4 をやや下回る程度 (1 ml に 1 白金耳を浮游し, その 1 白金耳を平板上においてガラス玉法でひろげる), コロニー形成度のややおそい菌 (連鎖球菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌など) は cm^2 宛 10^5 程度 (2 白金耳を 1 ml に浮游しその 1 滴 (約 0.03 ml) をガラス玉法で平板にひろげる)。

実験方法ならびに成績

血液添加の影響: 5% 血液添加による MIC の上昇 (感

性の低下) は平均 1.27 程度で比較的すくないと考えられた。

MIC の測定: デイスク法と同一接種菌量に近いように配慮して, 寒天平板 2 倍希釈法を行ない, 37°C 16 時間後の肉眼的発育阻止濃度 (完全耐性と完全阻止の間値) を測定した。同一菌株について 6 回くりかえして行なった値の幾何平均を $\sqrt{2}$ で除した数値をその菌の最も信頼すべき MIC とした。

ディスク含有量の検討: 200, 100, 50, 30 μg 含有ディスク (直径 8 mm) について MIC と阻止円の関係を求めたが, いずれのディスクも 100 $\mu\text{g/ml}$ 程度から阻止円を生じ大差はなかつた。これは本剤の溶解度が低いためと考えられた。尿中濃度の平均値に近い 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC から阻止円を生じ, 過剰な含有量でない 50 μg が適当なディスクの含有量と考えられた。

阻止円と MIC の関係を示す標準曲線 デイスク法として 1) 血液非添加, 5% 血液添加培地使用, 標準接種菌量, 16 時間培養による方法 (普通簡易法)。2) 高濃度 (標準量の 50~200 倍程度) に菌を接種して 4 時間以内, または 3) 6 時間以内に阻止円の出現した場合の 3 つに分けて阻止円を測定した。4 つのことなる培地ロットを用い, 簡易法は 6 回, 迅速法は 2 回に分けて実験をくりかえしてえた成績から, 1) 簡易法, 2) 迅速 5~6 時間, 3) 迅速 3~4 時間の各々について, MIC と阻止円直径の関係を示す標準曲線を調製することが出来た。

測定法ならびに実験誤差について

これらの標準曲線を利用してそれぞれの方法で MIC を推定し, また迅速法で感受性をスクリーニングすることができるわけである。

ついで本法の実験誤差を推定するために普通簡易法でえられたすべての測定値の存在範囲を, 標準曲線からのへだたりで棄却限界の式 ($\alpha=0.05$) を適用して算出した。MIC の 100~10~1~0.1 $\mu\text{g/ml}$ に相当する範囲に区分して計算すると, それぞれ 2.5~0.4, 2.9~0.34, 2.9~0.34 となる。一方 2 倍希釈法による *E. coli* NIHJ 株の MIC 存在範囲を, 同様棄却限界の幅で表わして 3.1~0.33 の成績がえられた。

Disc 法評価の基準となる MIC は必然的に希釈法の実験誤差を含んでいることなどを考慮すれば, 本ディスク法は 2 倍希釈法に近い MIC を推定出来るものと思われた。すなわち本剤は培地中で拡散がよいので MIC-Single デイスク法に適する薬剤の 1 つと考えられた。

なお本ディスクは乾燥剤添加, 室温放置で 4 カ月間力価の減弱のないことがたしかめられている。

16) 新化学療法剤 Nalidixic Acid の治療

(誌上発表)

西浦常雄・横山 繁・石神行雄

駒込病院泌尿器科

新しい種類の化学療法剤 Nalidixic Acid は *in vitro* で種々の Gram 陰性菌群に有効で、胃腸より吸収され、主として尿より排泄されるが、今回 Winthrop 社より臨床試験を依頼されたので尿路感染症に應用したところ、甚だ有用な成績を得たので、未だ少数例ではあるが発表することにした。

投与方法は毎食直後および就寝前に2錠(1g)宛、すなわち1日量4gを4回に分服せしめた。

有効、無効の判定は症状、尿所見、尿培養検査の3者がすべて完全に消失したものを著効とし、2者以上の改善あるいは消失を有効とし、3者の中の1つの完全消失あるいは2つの改善を認めたものを少々有効とし、その他のものを無効と判定した。

現在までの症例は23例で、無選択に主として外来患者の中から取り出して投与したものであるが、この中に投与後不参のものが4例あり、これらを除くと19例となる。

(1) 膀胱炎を中心とした単純な尿路感染症に対しては、10例中6例に著効を認め、これらは3~10日間の投与を行なっているが、3~4日で症状は完全に消失し、4~5日目に行なわれた尿検査では全く無所見となり、尿の培養検査も陰性となっている。残りの4例中2例は4~6日間の投与ではあるが症状の消失あるいは著しい軽快を認めている。残りの2例は副作用のため3日投与で中止せざるをえなかつたが、やはり症状、尿所見の軽快が認められている。もし投与が継続されればさらに効果が期待された。

すなわち10例のすべてに多少とも効果が認められたことになる。投与後不参例はすべてこの群に入るものであるが、以上の結果からみると、3日間の投与で軽快したため来院しなかつたものではないかと考えられる。

この群で認められた尿路感染症菌は *E. coli* 5例、*Staphylococcus epidermidis* 1例で、残りの4例は培養陰性であつた。*E. coli*、*Staphylococcus* の全例はすべて著効の認められたもので、投与後の培養はすべて陰性となつている。*Staphylococcus* に有効であつたのは *in vitro* の成績と比較して興味がある。*E. coli* の中の2例は Disk 法では KM, COM 以外の抗生物質に不効と判定された例で、その中の1例は KM 投与で再発をみたも

のであつた。なお Nalidixic Acid 投与前に Sulfa 剤を投与され不効であつたものが3例あつた。

(2) 何らかの尿路障害に合併した複雑な尿路感染症は9例で、尿道狭窄、膀胱頸部硬化症、結石、憩室、神経因性膀胱機能障害等に合併した慢性膀胱炎、腎盂腎炎、副睪丸炎等で、1日4gを6~14日にわたつて投与している。9例中著効1例、有効3例、少々有効2例、無効3例という成績をえている。

投与前認められた尿路感染症菌は *E. coli* 3例、*Klebsiella* 3例、*Citrobacter* 1例、*Proteus* 1例、培養陰性1例で、Disk 法ではすべてのものが5剤以上の耐性となり、*Klebsiella* の1例、*Citrobacter* の1例は COM(廿)以外はすべて耐性と判定されている。

著効例の1例は尿路奇形、尿道狭窄に伴つた *Klebsiella* 感染の腎盂膀胱炎で、Sulfa 剤、合成 PC, TC, OTC, CTC, EM, OLM, COM 等の使用に対して頻回にわたつて再発を繰返していたものであるが、Nalidixic Acid 投与後は現在までの約2カ月間再発を認めていない。

この群の症例は種々な意味で難治な症例であつて、Nalidixic Acid 投与前にも種々な化学療法剤が投与されている。この群で認められた尿路感染症菌がすべて *in vitro* で Nalidixic Acid に反応することになつているのに9例中無効3例、少々有効にすぎないもの2例という成績はあまり良いとは言えないように思われるかもしれないが、これをすべて Nalidixic Acid の責にすることはできない。各症例における尿路の条件等を考え合わせるとわれわれは臨床的にはむしろ良い成績が得られたと感じている。

(3) 副作用としては19例中2例に胃腸障害を訴え、投与中止を希望した。その中1例は眩暈、目、耳に膜が張つた感を訴えている。6例について投与開始後6~14日後に血中 Urea N, TTT を検討したが、正常域を外れたものは認められなかつた。

(4) 以上総括するに、現在のところは大した副作用もなく優秀な臨床効果をみたものと判定され、Gram 陰性菌群感染の多い尿路感染症の治療には新しい有力な武器と考えられる。

19) 子宮癌術後の尿路感染症における Nalidixic Acid の予防効果

(誌上発表)

真柄正直・高瀬善次郎・直江光郎

日本医科大学真柄産婦人科教室

子宮癌術後の尿路感染症は、グラム陰性桿菌、特に大腸菌によるものが最も多く、一たび顕性化すると、感受

性抗生物質を使用しても、完全に尿中菌の陰性化はみられず、全治しないのである。すでに私達が発表しているように、時間導尿法を行ない、さらに抗生物質を膀胱内に注入することによつて、術後の尿路感染症は完全に防ぎ得ているのである。

今回、グラム陰性桿菌類に抗菌作用を有する Nalidixic Acid の提供をうけたので、子宮癌術後に使用し、術後併発する尿路感染症の予防効果について、いささかの知見を得たので報告する。

使用症例は 16 例であり、いずれも術前尿培養陰性のもので、子宮癌の手術を施行し、時間導尿法を行なつたもので、投与方法は術後経口投与が出来るようになったら直ちに本剤 3g と重炭酸ナトリウム 3g を合剤として 1 日 3 回に分割投与した。

尿は毎日採尿し培養を行ない、細菌学的検索を行なうとともに、臨床的にも従来の留置カテーテル法 (88 症例)、時間導尿法 (66 症例) と比較検討した。

自尿開始日については、平均日数 11.7 日であつて、留置カテーテル法、時間導尿法ともほぼ同じである。次に尿中細菌の出現日であるが、平均 13.5 日を示し、時間導尿法の平均 13.6 日と同じであつて、留置カテーテル法の平均 6.8 日に較べれば、やや尿中菌の出現を遅延させていると思われる。また、7 日以内における尿中菌の陽性率は 12.5% であり、時間導尿法の 9.1%、留置カテーテル法の 68% に較べれば、減少している。尿中菌の陽性率であるが、投与例では 100%、留置カテーテル法 96.3%、時間導尿法 86.3% であつた。

次に、これらのうちで尿路感染症の併発した例は、投与例 16 例中 7 例すなわち 43.7% であつて、留置カテーテル法 54%、時間導尿法 34.8% であり、本剤の投与を行なつても、その予防効果は充分期待出来なかつた。また、Nalidixic Acid だけでは、著しい治療効果はなく、尿中から分離した菌の感受性抗生物質を使用する事によつていずれも症状は軽快している。

細菌学的検索は、16 例中 14 例が *E. coli* で、他の 2 例はグラム陰性桿菌であつた。これらの CM, KM, TC, SM の倍数希釈法による最小発育阻止濃度は、CM は 5 mcg/ml から 40 mcg/ml, KM は 1.25 mcg/ml から 20 mcg/ml, TC は 5 mcg/ml から 80 mcg/ml, SM では 5 mcg/ml から 160 mcg/ml に分布している。また、Nalidixic Acid の最小発育阻止濃度は、6.25 mcg/ml 2 株, 12.5 mcg/ml 3 株, 25 mcg/ml 2 株, 50 mcg/ml 7 株, 100 mcg/ml 2 株であつた。

副作用としては、長期間に亘つて使用し、総量 48g から 135g 投与を行なつても、胃腸障害、肝機能などに特別な副作用は認められなかつた。

以上、従来行なつていた留置カテーテル法、時間導尿法に本剤を使用し、子宮癌術後の尿路感染症について比較してみると、本剤を併用しても、尿中菌の陽性率はほぼ同じであり、臨床的にも、顕症率はほぼ同率であつて、その予防効果は全く期待出来なかつた。

20) 実験的担癌マウスにおける ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩の連続投与による体内蓄積に関する研究

安藤 隆・加藤 出・西村五郎
秋山欣徳・鈴木時雄

日本大学医学部若林外科教室

腫瘍組織に Hematoporphyrin が親和性をもつことは多くの研究によつて明らかにされているが、われわれは水銀のラジオアイソトープ ^{203}Hg で標識した ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩を正常、および担癌動物に投与し、その体内分布、および消長について検索し、その結果については、第 21 回癌学会に発表した。

今回、正常、および担癌動物に ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩を連続投与し、その蓄積状態について検索し、その知見を得たので報告する。

トレーサーの調整

トレーサーには、 ^{203}Hg と Hematoporphyrin から合成された ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩を蒸留水で溶解して使用した。

この溶液の放射能は調整時、1.6 $\mu\text{C}/\text{ml}$ であつた。

実験動物および実験方法

実験動物には体重 20g 前後の固型飼料で飼育した ddN 系雄性マウスを使用した。

正常マウス (第 I 群) に ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩 0.1 ml, 100 mcg を尾部静脈に連日的に 1 週間にわたり注射し、24 時間毎に屠殺し、各臓器について放射能を測定した。

なお、エールリッヒ癌腹腔内移植マウス (第 II 群) では移植後 5 日目から、エールリッヒ癌腎部皮下移植マウス (第 III 群) では移植後約 1 週間目から ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩を第 I 群と同様に注射を行ない、腹水および腫瘍部についても放射能を測定した。

さらに第 I 群では特製尿管採取用ケージ内で飼育し、尿管を採取して、 ^{203}Hg の排泄状態をしらべた。

また別に、各群において連日 6 日間マーフィリン 100 mcg づつを各実験動物に注射し、7 日目に ^{203}Hg ヘマトポルフィリン錯塩を 100 mcg 注射し、その後 24 時間で屠殺し、各臓器について放射能を測定した。

屠殺したマウスの各臓器、ならびに尿管は秤量後、ポ