

第10回東日本支部総会

合同演題：コリスチン

1. コリスチンの塩類並にメタンサルホン酸コリスチンナトリウムの薬理作用に於ける相異点

千葉勝一・松本明德

科薬抗生物質研

山田重男・馬屋原敬民

昭和医大第二薬理

Colistin の薬理作用を明らかにする目的で colistin 塩類, colistin sulfate (C-S) および colistin 誘導体, colistin methanesulfonate (C-M) の薬理作用, 特に血圧におよぼす影響を検討した。Pentobarbital 麻酔犬を使用し型のごとき観血的方法により血圧を測定した。ヒスタミン(H)およびH様物質は抽出, モルモット腸管および猫血圧法を用い生物学的に測定した。

推定される分子式は colistin 塩類 $C_{45}H_{86}O_{10}N_{12}$, colistin methanesulfonate $C_{49}H_{89}O_{22}N_{13}S_4Na_4$ である。分子量は 1,000 から 2,000 の間で *E. coli* (NIH, T 株) に対する力価は殆んど同様である。LD₅₀ は sulfate は約 20 mg/kg (ip) で methanesulfonate は約 500 mg/kg (ip) で毒性は殆んどないというてもよい状態である。次にこれ等2種類の colistin の薬理作用を比較検討した。塩類はその作用に強弱はあつたが殆んど同様の作用をしたので sulfate を代表として他のものは省略する。C-S 3 mg/kg を投与すると血圧は投与後直ちに著明に下降したのち徐々に回復する。完全に回復するには 30~40 分を要した。呼吸も一過性に抑制され殆んど無呼吸の状態となり, その後時間の経過とともに徐々に回復する。C-M は非常に作用が弱く 120 mg/kg を投与してみた所, 血圧は一過性に下降し, のち逆に上昇する様な傾向が見られた。呼吸に対しては殆んど作用は見られなかつた。これ等両者はその作用に於ても又量に於ても全く異つた態度を示したので, その作用機転を更に検討してみた。C-S 3 mg/kg を投与すると血圧は前にも述べた様に下降する。次に Atropine 2 mg/kg で前処置したのち同量の C-S を投与すると血圧は同様に下降するがその下がり方は幾分減弱した。次は頸部両側の迷走神経を切断したのち同量の C-S を投与するとその作用は更に弱くなつた。この3者は同じ犬で行なつた実験である。

次に別の犬を用いて Atropine 2 mg/kg 前処置. 頸部両側迷走および交感神経切断および背髄をしや断した後

に同量の 3 mg/kg を投与すると, その作用は対照の作用と殆んど相異がなかつた。このことは次の実験から説明される。即ち C-S 3 mg/kg を投与すると血圧は下降する。同じ犬に 8 分後に同量を投与するとその作用は著明に減弱する。更に 10 分後に同量を投与すると殆んどその作用がなくなる。即ち C-S は血圧に対して著明な Toxiphylaxy の作用を持つておる。次にこの Toxiphylaxy が現われるのは C-S そのものの作用ではなくヒスタミン様の物質が遊離されるのではないかと相像されたので C-S 5 mg/kg を投与した犬の血液を 1 分後, 15 分後, 60 分後に採血し, これを CODE 法で抽出, 濃縮して guinea pig ileum で bioassay してみた。投与 1 分後の血中 H 様物質量は 1.85~3.50 mcg/ml となり, 対照 (0.13~0.33 mcg/ml) に比し 10~15 倍に増加した。15 分後では 0.23~0.85 mcg/ml, 60 分後では 0.18~0.62 mcg/ml を示し, 時間の経過と共に次第に減少した。更にこれ等抽出液 0.3 cc を頸髄切断猫に投与すると血圧はいずれも一過性に下降し, 投与 1 分後のものでは H 0.5 mcg/kg に相当する下降を示し control に比し増強するが, 15 分後のものでは幾分弱くなる。60 分後のものでは血圧下降度は対照にくらべまだ幾分強いという状態である。この事を更に家兎を用いて検討してみた。対照としてヒスタミンの作用と比較してみた。御承知の如くヒスタミンをウレタン麻酔家兎に投与すると血圧は上がる場合と下がる場合がある。このことについては色々議論があると思うが, ヒスタミンによつて血圧が上昇した家兎に C-S を投与すると血圧は上昇した。ヒスタミンによつて血圧が下がる様な家兎に対して C-S を与えてみるとやはり同様に血圧が下がる。即ち, この場合とヒスタミンの作用と C-S の作用とは殆んど同じではないかと思われる。

結論的に言うと, C-S の血圧下降作用は C-S が血液中にヒスタミン様物質を遊離することにより惹起されるものであると思われる。

2. *Proteus* 菌に対する Sulfa 剤と Colistin の併用効果

石田名香雄・小野沢陽蔵

東北大細菌学

Proteus 菌に対する種々の化学療法剤の効果の検討において, HERMAN も既に認めておる如く, SF と CL の併用が *Proteus* 菌に対し著しい相乗効果を示す事が

判つた。そこで我々はこの効果を試験管内において、又 *in vivo-in vitro* においても追求し、更にその作用機作についても、2~3 実験を行なつたのでここに報告する。

1) この相乗効果はまことにすばらしく、1,000 mcg/ml の CL, 500 mcg/ml の SF でも抑制されない *Proteus* がその各々の 1/100 の濃度の混合で抑制される事になる。

2) 従がつて *Proteus* 菌に全く効かなかつた CL の抗菌スペクトルをひろげる事が出来た。

3) その作用機作は完全な溶菌作用であり、SF で前処理した菌に CL を加える事により、直ちに溶菌が起るが、CL により前処理された菌は SF を加えても溶菌は起きない。

4. *In vivo-in vitro* test を行ない、所期の血中濃度を証明した。

5. CL による化学療法を行なう際、*Proteus* による菌交代現象を起らせぬ様、事前から SF を与えておくという考え方を提出した。

6. 尿路疾患にみられる *Proteus* は圧倒的に *mirabilis* が多い。

3. 大腸菌その他 2, 3 腸内細菌, 緑膿菌等の Colistin 感受性検査成績

小酒井 望

順天堂大臨床病理

小栗 豊子

同中央臨床検査室

1. Colistin methansulfonate (CoM) に対する感受性検査に於ては、接種菌量によつて感受性値が著しく影響される。緑膿菌、大腸菌等を用いて、液体培地による希釈法、寒天平板による希釈法について、接種菌量と感受性値の関係を検討した。液体培地では接種菌量が 10^6 倍となると感受性値が 32 倍以上大きくなる。腸内細菌共同研究班による寒天平板希釈法ではこれ程の差は見られないが、接種菌量が 10^5 倍となると 8 倍程度感受性値が大となる。再現性のよい、安定した「値」を得るためには、接種菌量をなるべく少くすることが必要である。

2. 最近半年間に尿、胆汁、膿~分泌液・穿刺液、痰などから分離された腸内細菌とその類似菌 368 株 (内大腸菌 138 株、緑膿菌 86 株) の CoM, SM, CP, TC, KM 感受性を腸内細菌共同研究班による寒天平板希釈法で測定した (CoM 感受性測定に当つては 10 倍希釈菌液を使用)。CoM 高耐性菌は 7.6% 認められたのみで、緑膿菌はすべて CoM 12.5 mcg/ml で発育を阻止された。腸内細菌 264 株について多剤耐性をみると、45.5% が 2

剤以上に耐性であり、その 75% が SM·CP·TC 耐性菌であつた。そしてこれら SM·CP·TC 耐性菌の殆んどすべてが CoM 感受性であつた。

4. 化学療法実施者における緑膿菌検出率と各種抗生物質、ことに Colimycin S 感受性測定成績についての 2~3 の検討

田中 英・斉藤 誠

東京都立荏原病院

最近菌交代症の起因菌の 1 つとして注目されてきた緑膿菌について 2~3 の検討結果について述べる。

(1) 検査室に送致された各種臨床材料について緑膿菌の分離を試み、796 検体についての総検出率は 2.6%、個々の検体については膿 (5.7%), 喀痰 (3.6%), 便 (2.3%) の順であつた。

猶、化学療法を施行した 7.30 検体の検出率は 7.9% で前者の約 3 倍であつた。

(2) 昭和 36 年 7 月と本年 7 月以降の便、膿、喀痰からの検出率を較べると、いずれも上昇がみられた。

(3) 喀痰 (139 件) について他の耐性株との検出比率はブドウ球菌 65% (コアグラールゼ陽性 2.9%), *Candida* 29%, 緑膿菌 4.1% であつた。

(4) 新鮮分離株 53 のディスク法による感受性は COM 48 株 (92%), SM 38%, KM 11%, TC 3.8%, CP 1.9% であり、COM を除いた 6 剤全てに耐性のもの 29 株、SM のみ感性のもの 15 株であつた。

(5) 昭和 36 年 7 月までに分離した 31 株の感受性は COM 97%, SM 48, TC 13, CP 6.4 でいずれもかなりの耐性増加がみられたが COM は現在でも、きわめて有力な感受性を示した。

(6) ディスク法で感受性を示した菌株の液体培地に於ける抗菌価は SM 15~5, KM 20~7, TC 10~9, CP 10 mcg/ml であつた。

COM は Brain Heart Infusion の 100 倍希釈菌液 0.05 ml とし 37°C 1 晩培養により 9~0.3 mcg/ml, 殆んどが 5~2 mcg/ml の間にあつた。

(7) COM は他の抗生物質と感受性測定の方法により値が異なるので 5 株についてディスク法、液体培地、寒天培地による希釈法について検討してみた結果、接種菌量を 100 倍希釈し、その一定量を使用すること、寒天培地では集落を認めても対照培地に較べて発育が明かに劣る濃度をとれば大体同じ値を示す。

5. 産婦人科領域に於けるコリマイシンの使用実験

真柄正直・高瀬善次郎・直江光郎

吉田雄一・水谷一爾

日本医大真柄産婦人科教室

私達も、大腸菌に効力な抗菌力を持つコリマイシンについて、2, 3の基礎的実験と、子宮癌術後の尿路感染症の予防に膀胱内注入を試み、いささかの知見を得たので報告する。

血清中濃度

健康人4名について、硫酸コリスチン100万単位、メタンスルホン酸コリスチン100万単位をそれぞれ筋肉内投与を行ない、投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間後肘静脈から採血し血清中濃度を測定し比較検討した。測定法は*Escherichia* カウフマン2型を檢定菌として濾紙法の木村氏変法で測定した。血清中濃度は、硫酸コリスチンは1時間で最高濃度約3 mcg/mlに達し、メタンスルホン酸コリスチンは、2時間で最高濃度4.3 mcg/mlに達し、8時間を経過しても0.7 mcg/mlの値を示し硫酸コリスチンにくらべ各時間とも、高い濃度を示している。

次に尿中への移行濃度は、硫酸コリスチンは4時間値で12 mcg/ml、メタンスルホン酸では6時間で16 mcg/mlの値を示している。

羊水、臍帯血はその性質上、同一患者から時間を追って採取することは不可能なので、個々の症例について、その移行濃度を測定し、その成績を便宜上直線で結んだものである。羊水中の移行濃度は、いずれも約1時間で移行がみられ、投与後約2時間で0.15 mcg/ml、0.175 mcg/mlの値を示している。臍帯血への移行濃度は、投与後約1時間でそれぞれ移行がみられ、約2時間で0.5 mcg/mlの値を示しておる。悪露への移行濃度は、同一症例から時間を追って採取、測定したものであり、その成績は、約2時間から3時間にそれぞれ最高値を示しておる。又、乳汁への移行は、痕跡程度である。

次に子宮癌術後の尿路感染症の予防として、私達は従来行なわれていた留量カテーテルを廃止し、時間導尿を行ない、更に抗生物質の膀胱内注入をこころみ、特にKM1日量400 mg使用する事によつて、完全に膀胱内への菌の侵入を防ぎ、従がつて尿路感染症を併発したものは1例もないのであり、これはすでに本学会にも発表している所である。そこで、今回は硫酸コリスチン、1回量20万単位、1日量80万単位の膀胱内注入を行なつた。9例中3例にブ菌が検出され、いずれも顕症化して

おる。

次に、子宮癌術後の尿中から検出された*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*の試験管内最小発育阻止濃度を検した結果は、*Escherichia*で0.62 mcg/ml 4株、1.25 mcg/ml 11株、2.5 mcg/ml 7株である。又、*Klebsiella* 6株も10 mcg/ml以下で発育を阻止されているが、*Proteus*では、いずれも100 mcg/ml以上の値を示しておる。

次に、臨床成績は、症例2を除いて、いずれも大腸菌、グラム陰性桿菌による尿路感染症である。

症例1は妊娠8カ月で腎盂腎炎を併発、尿中から大腸菌が検出され、コリマイシンを使用して軽快した例である。

症例2は、骨盤腹膜炎と診断され、某医院でクロラムフェニコールの長期間投与を行ない、好転せず当科でダグラス窩穿刺を行ない膿性分泌物から大腸菌が検出されコリマイシンを使用、軽快した症例である。

症例3から15は、子宮癌術後の尿路感染症であり、13例に使用、有効7例、無効6例であり、有効7例も症状の好転はみられても、尿中菌の陰性化は全くみられなかつた。

ま と め

1. 硫酸コリスチン、メタンスルホン酸コリスチンを使用し、血清中濃度、尿中濃度、羊水、臍帯血、悪露への移行濃度を測定したが、乳汁への移行は測定できなかつた。

2. 子宮癌術後の尿路感染症の予防に膀胱内注入を行ない、9例中3例にブ菌が検出されたが、グラム陰性桿菌は検出されなかつた。

3. 子宮癌術後の尿から分離した*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*の発育阻止濃度を検した結果、*Escherichia*, *Klebsiella*ではいずれも10 mcg/ml以下で発育を阻止、*Proteus*では160 mcg/ml以上であつた。

4. 臨床成績は、妊娠に合併した腎盂腎炎、骨盤腹膜炎はいずれも有効であり、子宮癌術後の尿路感染症では13例中7例に有効であつた。

6. 化膿性中耳炎のコリスチンによる治療成績

三辺武右衛門・飯田 宏 美

関東通信病院

慢性化膿性中耳炎から緑膿菌を検出することは屢々あるが、多くの抗生物質に強い抵抗を示して治療はなかなか困難である。

われわれはメタスルホン酸コリスチンNaを臨床的

に応用し、その血中濃度、緑膿菌に対する抗菌性を検討し、更に化膿性中耳炎の治療成績について報告した。

血中濃度

血中濃度の測定は、*E. coli* を使用し重層法により行なつた。100万、200万単位筋注後の血中濃度は、筋注後7時間にピークがあり82、170単位の血中濃度を示した。

抗菌試験成績

感性デスクでは、化膿性中耳炎から分離した緑膿菌28株のうち、本剤は全菌株に対し感受性を示し、ストレプトマイシン、カナマイシンにおいては、夫々24株、14株に感受性を示した。またこれ等の28菌株について、本剤のほかポリミキシンB、ストレプトマイシン、カナマイシンに対する最低発育阻止濃度を測定した。コリスチンにおいては12.5 µg/mlにて214株、25 µg/mlにて10株、50 µg/mlにて4菌株、菌の発育を阻止するのが認められた。

臨床成績

耳漏中から緑膿菌を検出した化膿性中耳炎症例に使用して次のような治療成績を収めることができた。使用方法は外来治療症例の大多数においては1日1回50~100万単位の筋注を行ない、小児においては1回量25~50万単位の筋注を行なつた。急性症、慢性症、中耳術創等26症例(28耳に使用して、75例(16耳)に著効、軽快6例(7耳)、無効例6例であった。

副作用

特に副作用は認められなかつた。

7. コリマイシンの泌尿器科領域における応用(続報) 100 mg 筋注治験

西浦常雄・横山 繁・石神行雄
駒込病院泌尿器科

われわれはすでにコリマイシン・メタンスルホン酸塩筋注製剤を泌尿器科領域に応用して甚だ顕著な成績を得、さらに細菌学的に検討してその有用性を確かめ、36年6月第9回総会において発表した。当時は1日1回筋注の場合には主として200万単位を使用したのが、その成績から検討すると1日200万単位筋注では症例によつては投与量が少ないのではないかと考えられる場合があつた。今回1回100 mg (300万単位)を筋注し、その有用性を認めたので、ここにその概要を報告する。

まず最も簡単な尿路感染症である急性膀胱炎では8例中7例に有効、1例に無効と判定された。無効例の尿路感染菌は *Staphylococcus* であるが、COMの抗菌 Spectrum からは無効も止むを得ないが、他の1例では有効

と判定されている。

腎盂炎15例では *Pseudomonas* 感染例には有効であつたが、*Proteus* 群はやはり難治であつた。

複雑な尿路感染症においては13例中無効5例を数えるが、このような症例における効果の判定には尿路障害等の種々な因子を考えなければならず、全てを化学療法剤の責に帰することはできない。しかし一般にCOMの抗菌 Spectrum で有効と思われる細菌の尿路感染症では臨床効果が期待でき、特に *Pseudomonas* 感染の難治症例にも相当の効果が認められることは意義が深い。

手術に際して感染予防の目的で術後投与したが、いずれも所期の目的を達している。最近では大きな手術の際には創内撒布抗生物質の中に必ずCOMを混入している。

COMは *Proteus* 群に対して無効であるが、最近 Sulfa 剤を併用すると *Proteus* に対しても有効であることが認められた。われわれはまず *Proteus* 感染例とは限らずに Sulfa 剤併用投与を検討してみた。その結果、単独投与と比較して特に積極的に併用投与を支持する結果はえられなかつた。

しかし *in vitro* の実験では、*Proteus* に対しては明かにCOM単独よりも Sulfa 剤との併用効果が顕著に認められた。しかし、このことは多少とも Sulfa 剤に感性の認められた株に限定された。

Proteus 以外の他の尿路感染菌20株についても同様な実験を行なつたが、殆んど全てCOMに感性であり、Sulfa 剤との併用効果は確認し得なかつた。

このような *in vitro* の実験成績をもとにして、*Proteus* 感染の尿路感染症にCOMと Sulfa 剤の併用投与効果を臨床的に観察中であるが、現在まだ症例が少く、次の機会に述べる予定である。

以上37例について相当の臨床効果を得たが、これらは無選択に投与したり、あるいは尿路障害を合併して他の抗生物質にも難治な症例に投与した治験であるので、これらを総合して、有効率を算定しても無意味である。

これらの症例の尿路感染菌の各菌種別に培養検査上の消長を示すと、やはり *E. coli* を始めとする Gram 陰性桿菌の消失率は高く、*Proteus*、*Streptococcus* 等には不効のようである。

100 mg 筋注例の副作用としては、悪心、眩暈感、口唇のシビレ感、一時的頻尿等が4~5例に認められているが一時的のものである。注射部位の疼痛がSMに比して多少強いと訴えるものもある。

なお腎障害を検討する目的で、10例においてCOM投与後の Urea N を測定したが、いずれも正常範囲を外れるものはなかつた。

以上、COM 1回 100 mg 筋注例について述べたが、すでに述べた1回 200万単位筋注の場合とくらべて特に忌むべき副作用もなく、その効果は益々顕著と思われる。

COMは抗菌 Spectrum が割合狭い理由を以て、本邦ではとかく一般化されない印象を与えていたが、各薬剤に耐性菌の発現が顕著な現在では、かえつてその有用性が増していると思われる。殊に腸内感染菌による感染が多い尿路感染症ではその感が深い。適応を選び、充分な使用量を用いれば、優秀な効果が期待されるものと考えている。

8. 泌尿器科的感染症に対する Colimycin の臨床経験

大越正秋・生亀芳雄・工藤三郎
関東通信病院泌尿器科

こんにち、泌尿器科的グラム陰性菌による尿路感染症は多くなっている。我々もグラム陰性菌による尿路感染症に対して、コリマイシン 300万単位を1日1回筋注し、その臨床効果、血中濃度、尿中排泄量について報告した。臨床効果は17例中15例に有効であり無効2例であった。臨床症状は平均3.5日にて消失し、尿所見も3.5日にて改善され、尿中細菌培養も3.5日で陰性となつた。副作用は2例にあり、舌のシビレ感、頭痛、はきけを訴えた。血中濃度は、重曹法により測定した。平均値(数例)は30分 13.5 mcg/ml, 1時間 14.9 mcg/ml, 2時間 15.5 mcg/ml, 6時間 8.4 mcg/ml, 8時間 7.5 mcg/ml であつた。尿中排泄量は30分 0.15 mcg/ml, 1時間 1.75 mg, 2時間 5.95 mg, 6時間 25 mg, 8時間 27.1 mg であり、回収率は30分 0.05%, 1時間 0.65%, 2時間 2.35%, 6時間 7.90%, 8時間 10.25% であつた。今後も症例を増して検討したいと思う。

9. 細菌性赤痢に対する コリスチン療法 の検討

北本 治・滝上 正
深谷 一太・谷 莊吉
伝研内科
川島 明
東芝大井病院

赤痢菌の硫酸コリスチンに対する感受性値は0.4~1.6 mcg/ml (7.8~31.3 単位/cc) の間にあり、0.8 mcg/ml の値を示すものが最も多く、優れた感受性値を示すが、COによる赤痢の治療成績は優れたものでないので、種種改善を試みてきた。治療に用いたCOは硫酸CO又はメタンスルホン酸COナトリウムである。臨床効果を卅、

卅、十、土、一とわけたとき、土、一のものではCO少量群(成人600万単位/日、分回、5日間内服)では4/20、CO大量群(成人2,400万単位/日、分回、5日間内服)では4/17であるのに、CO内服、筋注併用群(成人800万単位/日、分回、200万単位1回筋注、共に5日間)では0/19となり、改善がみられる。KM併用群(KM 0.5/日、CO 600万単位/日、共に5日間内服)では3/21、SP併用群(SP 1.0/日、他はKM群に同じ)では5/29で満足すべきものではないが、EM併用群(EM 0.4/日、他はKM群に同じ)では0/20となりよい成績である。但しEM単独群(0.4/日、5日間内服)でも3/19という成績を得る。菌消失に4日以上を要したものはCO少4/14、CO大5/15、KM併4/17であるのに比し、CO内、注0/10、SP併1/21、EM併0/11と改善され、EM単でも2/13である。治療終了後の再排菌はCO少5/10、CO大7/11、CO内、注4/11と多く、KM併でも6/16であるが、SP併では0/18、EM併では1/11と改善される。但し、EM単でも0/13である。演者らは、CO内服中の腸内球菌類の異常増加について既に発表した。本来はこの点に着目してマクロライド系抗生物質の常用量の半量を併用したのであるが、同量をそれ自身単独に内服してもよい成績を得るので、CO療法の補強という点からは、併用マクロライド系の量を更に減じて検討する要がある。

尚、上述の臨床実験を、抗生物質の血中及び糞便内濃度、並に赤痢菌の感受性の諸点より基礎的に検討した。

10. メタコリマイシンカプセルによる細菌性赤痢の治療

秋葉 亨・富沢 功・若狭謙吉
市立札幌病院円山分院伝染病科

メタコリマイシンカプセルは従来の製品をmg単位に改め且つカプセルにした製剤である。mg単位となつた為にはCP、TC等の使用量と比較検討する上に大変便利となつた。

本剤はカプセル 100 mg (約300万単位) である。

1) メタコリマイシンカプセル 500 mg 4日間使用群: 20例中1例に再排菌及び臨床症状の再発をみたが19例では薬剤使用中後10日間以上の連続検便で再排菌をみなかつた。尚3者耐性菌症例2例でも再排菌をみていない。

2) メタコリマイシンカプセル 1,000 mg 3日間使用群: 26例中1例に再排菌をみたが不明1例を除き18例では薬剤使用中後10日間以上の連続検便で再排菌をみなかつた。3者耐性菌症例2例も含まれる。

3) 臨床症状回復に対する影響: 従来の治療成績では

極めて著明であるという結果は得られていないが、使用量を CP, TC の常用量と同じ程度にして効果を検討する目的でメタコリマイシンカプセルを1日量として 1,000 mg を用いて治療を試みたが、この使用量でも尚著明な効果をみたとはいいがたかつた。

コリマイシンと CP, TC とでは赤痢病変のある脂管に対する薬理作用にちがいがああり、いくらコリマイシンの使用量を増加しても、臨床症状回復に対する影響を著明なものにするということとは出来ないのではないと思われる。

11. メタンサルホン酸コリスチンによる細菌性赤痢の治療

斉藤 誠・山口 剛・佐藤 肇
荏原病院

細菌性赤痢 96 例を対象として、メタンサルホン酸コリスチン (COM) を 5 日間投与し、その治療効果を検討した。

患者 70 例を対象とした治療実験は、投与開始時の排便回数によって 2 群 (3~9 回群, 10 回以上群) にわかれ治療効果を観察した。その結果、3~9 回群 (49 例) では、1 日投与量 25⁴ u/kg 群 (35 例) も 50⁴ u/kg 群も、解熱 1.8~1.0 日、血液消失 2.2~2.3 日、有形便形成は 4.5 日で見られたが、前者において再発 (3 例)、症状の緩解を全くみない例 (5 例) が明らかに多かつた。10 回以上群 (21 例) も 25⁴ u と 50⁴ u の両群にわけ検討したところ、解熱 1.6~1.0 日、血液消失 4.3~2.6 日、有形便形成 6.7~4.8 日、投与量の多い群で明らかに治療効果の上昇が観察された。またこの治療効果、起因赤痢菌の SM, CP, TC への耐性または感性和に関連なく発現された。

この投与効果を対排菌効果で窺うと、25⁴ u 群では 49 例中 32 例 (65.3%)、50⁴ u 群では 21 例中 8 例 (38.6%) で無効例が明らかにされた。この結果より案ずると赤痢患者に対しては 1 日量 50⁴ u/kg (成人 2,000 万~3,000 万単位) 5 日間の投与が望ましく、特に副作用と思われるものはみられなかつた。

保菌者 26 例に患者と同様に 25⁴ u (22 例) と 50⁴ u (4 例) にわけ対排菌効果を観察したところ、前者においてのみ 9 例の無効例を明らかにし、患者と同様に 1 日量 50⁴ u/kg の投与が望ましいことを立証した。

12. 細菌性赤痢に対するメタンサルホン酸コリスチンナトリウム (筋注, 内服) 投与の経験

勝 正孝・藤森 一平
小川 順一・伊藤 周治
川崎市立病院

メタンサルホン酸コリスチンナトリウム (以下、COM と略す) を定型的な細菌性赤痢 56 例と赤痢菌保菌者 45 例に内服及び注射によつて投与してその効果を検討した。

投与方法：内服群は 1 日 2,400 万単位を発症者に 21 例、保菌者に 15 例を 5 日間投与し、その他に病後保菌者に 1,200 万単位をあてた。注射群は発症者に 1 日 400 万単位を 26 例、800 万単位を 9 例に毎日 5 日間筋注し、その他に保菌者 18 例に対しても 400~800 万単位を 5 日間筋注した。

検出菌の大部分の耐性を調べたが発症者は約 25% に 3 者耐性菌がみられたが COM に耐性の菌は認められなかつた。

成績：注射群は 400 万単位では約 60%、800 万単位では約 50% しか菌の陰性化がみられず、副作用として、800 万筋注ではそのほとんどに熱発を認め、赤痢の治療には注射による方法では効果は期待出来なかつた。

内服群では、発症例で便性の回復が他の抗生剤に比し遅いように思われたが、排菌停止に対しては極めて有効であつた。然し再排菌が 23.8% に認められ、その点で他の抗生剤に劣っているが、我々の投与方法では特に副作用もみられず、細菌性赤痢に対して内服で 2,400 万単位を与えるならば、従来の抗生剤に匹敵する効果を有している。

〔追加〕 西浦常雄, 横山 繁, 石神行雄
(駒込病院泌尿器科)

尿路感染症より得られた *Proteus* に対して、コリマイシンとサルファ剤の併用効果を *in vitro* で実験した。供試菌株は計 10 株であるが、コリマイシンに対しては全て 500 mcg/ml に耐性であつた。しかし、サルファ剤に対しては 7 株が 300 mcg/ml 以下に感性であり、これらの 7 株はコリマイシンとサルファ剤の両者を含む培地では、すべて 25 mcg/ml 以下で増殖が阻止された。一方、3 株はサルファ剤に対して 500 mcg/ml 以上に耐性であつたが、これらの 3 株はコリマイシンとサルファ剤の両者を含む培地でも 500 mcg/ml 以上に増殖し得た。かようにサルファ剤に対し多少でも感受性を有する株ではサルファ剤とコリマイシンの併用によつて顕著な併用

効果が見られた。

〔追加〕(2) 石田名香雄(東北大細菌)

この仕事で次の事に注目していただきたい。

1) 真の Synergisms が認められた事。即ち Colistin も Sulfonamide もその最少阻止濃度の 1/100 の組合せで *Proteus* 菌に阻止作用を示す。

2) Colistin の唯一効かなかつたグラム陰性桿菌 *Proteus* に抗スペクトルののびた事。

3) 作用機作が Cidal である事が証明された事。

4) Colistsin で化学療法を行なう際予め菌交代現象の起る事を予想すれば、Sulfonamide を始めから与えておくという考え方——積極的的化学療法の提唱——等である。

〔追加〕(5) 松田 静治(順大産婦人)

婦人の尿路感染症の起因菌のうちで最も重要なものは大腸菌群を中心としたグラム陰性桿菌であるが、コリスチンの感受性態度を検すると子宮癌術後の尿路感染由来のグラム陰性桿菌には、急性膀胱炎由来の株にくらべて本剤に耐性を有するものが比較的多く認められ、本症の特殊性が窺われる。臨床応用として急性膀胱炎の症例(10例)に使用した成績は有効80%で、菌消失迄の日

数は平均4日であるが、子宮癌術後の例では菌消失しても、後に再び細菌尿を示す症例が認められた。

〔追加〕(8) 伊藤 周治(川崎市立病院)

メタンサルホン酸コリスチンナトリウムを腎盂腎炎及び胆のう炎に使用したので結果を報告する。

症例は大腸菌による腎盂腎炎9例、*Klebsiella* によるもの1例と、大腸菌によると思われた胆のう炎2例であり、1日400万単位或いは800万単位を10日から16日間筋注を行なつた。その効果は腎盂腎炎は9例有効であつたが胆のう炎には効果はみられず、副作用として5例に発熱を認めた。

〔質問〕(9~12) 小張 一峰(駒込病院伝染科)

投与量、併用、注射の問題について御意見を伺いたい。

〔回答〕(4) 齊藤 誠(荏原病院)

1) 現在の COM 大量投与といわれるものは、他の抗生剤の投与量よりみれば標準投与量であるので、これを中心として今後の検討が望ましい。

3) マクロライド系の EM との併用を COM の投与の倍において投与すれば対排菌効果が上昇するのではないか。