

a) 試験管内抗菌作用

Trichomonas foetus 1株及び *T. vaginalis* 7株に対する M.I.C. を, SYS 培地 37°C 48時間培養により測定すると, 2.5~10 mcg/ml である。

b) 感染防禦動物実験

マウス腹腔内感染 *T. vag.* に対する Luteturine 局所投与効果を, 接種10日後のマウス生存率から追求した。対照マウス5匹は, 全例接種10日後までに凡て死亡したが, 1.0 mg, 5.0 mg 1回投与マウスでは, 治療効果のみとめた。

c) 臨床成績

軽症感染墮ト症に対し, 1日1錠7日間経膈投与したところ, 15例中全例に原虫の1次消失を来し, 中等~重症時では12例中9例に有効であった。

副作用としては, みとむべき異常はなかつた。

(32) 外科的感染症に対する新抗生物質
Pristinamycin の治療成績

武田盛雄

関東通信病院外科

Pristinamycin は *Streptomyces pristinae spiralis* の培養濾液から抽出された新抗生物質で, その抗菌スペクトルは主としてグラム陽性の球菌, 即ちブドウ球菌, 連鎖球菌, 肺炎球菌及び或る種のグラム陰性菌, 特に淋菌などに強い抗菌力を示すとされている。そしてブドウ球菌などはその最少発育阻止濃度が 0.2 mcg/ml とされている。

吾々は外科的感染症に Pristinamycin を試用したのでその結果について報告する。

治療に用いた症例は主として表在性の感染症16例で, 内服方法は1日6時間毎に4回とし, 1日量は成人の場合1日1g 又は 2,000 mg とし, 内服期間は最も短いものは2日, 長いものは10日とした。効果の判定は自覚症状の改善により著効, 有効, 無効とした。

著効を示したものは16例中7例43.3%, 有効例は16例中5例で31.3%, 無効は16例中3例で28.7%, 不明1例となっており, 著効例は半数以下であった。又1日の内服量と効果についてみると, 1日2g 内服の場合は著効例は8例中4例で50%, 有効は3例中3例37.5%, 無効は1例である。1日量 1,000 mg の場合には著効例は8例中3例, 37.5%, 有効は2例25%で, 1日量2g の群に著効例が多いようであった。

次に外科的な感染症から分離したブドウ球菌81株について Pristinamycin に対する感受性を寒天稀釈法により検しその感受性分布をしらべてみると, 最少発育阻止

濃度が0.156 mcg/ml のものは81株中16株 (19.8%), 同様に 0.312 mcg/ml のものは81株中61株で 75.3%, 2.5 mcg/ml のものは81株中4株で 4.5% となっており, 感受性の分布は0.156~0.312 mcg/ml の部分に集中しており, 検査した範囲では病巣ブドウ球菌の Pristinamycin に対する感受性分布からすると, 可成りの臨床的効果を期待することが出来ると考えられた。

次に血中濃度についてみると, 1回1錠 250 mg 内服の場合には試験菌に 209 P 又は *Sarcina lutea* を用いたカップ法ではいずれも痕跡程度の血中濃度しか得られず又1回500 mg 内服の場合には, 内服後30分で 0.7 mcg/ml 1時間後で 0.58 mcg/ml, 4時ではほとんど血中に Pristinamycin を証明することが出来ず比較的低い血中濃度を短時間示したにすぎない。即ち Pristinamycin は 500 mg 内服の場合でも低い血中濃度を短時間示し, この点が優秀な臨床成績を示し得ない原因の1つと考えられ, 十分な臨床成績を得るには更に大量の内服を必要と考える。

尚副作用を示した症例はないが1日2g 内服の症例で軽度の悪心を伴ったのみとめた。以上 Pristinamycin の臨床成績について述べた。

ウイルス

(33) N¹-Isobutylbiguanide の HVJ
増殖抑制効果

石田名香雄・柏崎 均・清水義信

東北大学医学部細菌学教室

我々は Biguanide 構造をもつ約100種の誘導体の抗ミクソウイルス効果を *in vitro* 及び *in vivo* で検討し, 最初にとり上げた物質が N¹-Isobutylbiguanide である。国内では北本, 加地, 務台等により, インフルエンザのみならず, アデノ・麻疹ウイルスに対する抑制効果が認められているが, 今回は HeLa 細胞及び L 細胞で HVJ の増殖を抑制する機作を蛍光抗体法を用いて検討した結果を報告する。

1) 62 mcg/ml の濃度は HeLa 細胞及び L 細胞に毒性を示さない。この事は特にこの濃度で前処理48時間の細胞も薬剤を除去すれば完全なウイルス増殖をゆるす事実より明らかである。

2) 感染初期よりこの濃度が存在すると, 培養液中の HA 及び EID₅₀ は対照の 1/16 に抑制される。

3) ただし, 薬剤を除去すると液中へのウイルス游出が再び認められる。

4) 以上の抑制効果を蛍光抗体法を用い, 解析の結果感染中心の数は減少しないが, 感染したすべての細胞に

於いて感染の第1段階(核の周囲の抗原合成)で反応は停止している事が明らかになった。

(34) マウスにおけるインフルエンザウイルス感染に対する biguanide 誘導体の効果

(誌上発表)

力丸光雄・熊坂満郎・星寿恵子
石田名香雄

東北大学医学部細菌学

Biguanide の種々の誘導体についてその抗ウイルス効果を検討した結果, carbamoylphenyl, sulfamoylbenzyl, toluenesulfonyl 系の誘導体が, インフルエンザ感染マウスの肺内 HA 抑制, 死亡率減少などの効果を有することをみいだした。

実験に使用したマウスは東北大学純系動物飼育施設より入手した dd 系, 平均 15 g, 1 群 10~20 匹, ウィルスは PR₈ 株, F₇M₅₉E₁₇₀M₉₈₋₁₁₆E₁ 感染は 10⁸⁻⁴ 稀釈液の inhalation による。薬剤は水溶液, 不溶の場合は CMC 浮游液とし, 0.1 ml を (a) 感染前日より 4 日間, 1 日 2 回 (ただし感染当日は午後 1 回のみ) 腹腔内投与, あるいは (b) 感染直後より 1 日 2 回 3 日間投与をおこなった。効果判定は, 感染後 4 日目に一部マウスを殺し, 灌流によつて血液を除去した肺の HA 価を測定, 一方, 残りのマウスについて 2 あるいは 3 週間生存を観察した。

i) N¹-(N-Methylcarbamoylphenyl) biguanide·HCl: 毎回 100~25 mg/kg の投与で, (a), (b) いずれの投与方法でも, 肺の HA 価は対照に比し最高 1/16 に抑制され, また対照の 70% 死亡に対し処置群の死亡 20~30% の結果が得られている。しかし組織培養中での Sendai virus 増殖, NDV のプラーク形成などは阻害されない。マウスでの LD₅₀=490 mg/kg, i. p.

ii) (Diethylcarbamoylphenyl) amidinourea·HCl: 100~25 mg/kg で肺野の consolidation を著明に抑制するが HA 抑制は 1/4 程度である。一方, NDV のプラーク形成阻害もみられる。LD₅₀=305 mg/kg

iii) N¹-(N,N-Dimethylsulfamoylbenzyl) biguanide·HCl: 50~12.5 mg/kg で 1/8 以下の HA 抑制を示し, 対照の 90% 死亡に対し 30~40% の死亡率を示す。NDV プラーク形成の阻害も著明で, また毒性はあるがポリオウィルスのプラーク形成も阻害する。LD₅₀=217 mg/kg

ただし以上いずれの場合も共通してきれいな dose-response はみられない。

iv) N¹-Toluenesulfonyl-N⁵-alkylbiguanides: 広い dose range で 1/4 程度の弱い HA 抑制を示すが, 延命効果は著明でない。一方, この系統の化合物の一部は, マウスでのポリオウィルス感染に対し予防的に発症遅延, 延命効果を有しすでに発表されている。LD₅₀>mg/kg

(35) 実験的マウスインフルエンザ肺炎における副腎皮質ホルモンの影響について (第1報)

中村 隆・松本慶蔵
斎藤順治・伊藤政志
東北大学医学部中村内科

最近副腎皮質ホルモンが一般感染症の補助療法剤として広く使用されているが, その作用機作についてはなお不明な点が多く, また細菌感染症とウイルス感染症におけるその作用の差異についても充分な解明がなされていない現況にある。

そこで我々はウイルス感染症と本剤との関係を明らかにしたいとの目的から, 病原因子, 抗体, 関与細菌等の定量の容易なマウスインフルエンザ肺炎をその場として Prednisolone の影響を検討した。特に本実験では Prednisolone の投与時期による経過の変動を主に追究した。

実験方法は Influenza A ウィルス PR₈ 株を, 10 g マウスに Inhalation し, Prednisolone はウイルス接種前, 同時, 3日後, 5日後の 4 群に分け, マウス当り 3 γ を腹腔内に投与した。

この場合, 前接種とはウイルス接種 5 日前から全経過投与した。

生死を指標とした場合, 10 MLD₅₀ のウイルス接種では対照より早期に死亡する傾向が明瞭で, ごく一部に延命するものを認めた。1 MLD₅₀ では接種前投与群が他群に比し高い死亡を示した。

そこで此作用機作を明確にするために 1 MLD₅₀ のウイルスを接種後毎日各群 4 匹の肺及び血清をプールし, 赤血球凝集素, 赤血球凝集抑制抗体, 肺内細菌, 肺硬変を追求した。

ウィルスは対照では 4 日, 接種前投与群では 2 日, 同時投与群では 3 日に出現, ウィルスの減少は抗体産生の時期に一致した。印ち Prednisolone を早くから投与した接種前投与群, 同時投与群ではウィルスの出現を早めた。

抗体産生は対照が 5 日, Prednisolone 投与群では 1 日遅れ 6 日に出現, 出現初期には共に急速な対数的上昇を示すが, 9 日後には対照が限界に達するのに比し, Prednisolone を投与した群は何れもこれより低い。即

ち抗体産生は抑制される。

然し、3日後投与群では、4日に抗体の異常増加を認め次日急激に減少した。また5日後投与群でもほぼ同傾向を示した。この感染初期の Prednisolone 投与による一過性抗体上昇という特異性は Prednisolone が抗体産生細胞に刺激的に作用し、蓄積された抗体を放出するものと解釈している。

肺硬変は Prednisolone 投与群では対照に比し早期に出現し病変の進展も高度である。特に接種前投与群では他群より早く病変が高度となつた。

感染マウス肺内にはグラム陰性桿菌及び緑色連鎖球菌の誘発および増殖が認められた。そこでその肺内動態を10%肺乳剤を原とし定量的に測定した。増殖曲線で見ると明瞭な2峰性分布を示し、対照で4日に出現、第1のピークは(5日) $10^{6.5}/0.1$ ml, 第2のピークは(9日) $10^{8.0}/0.1$ ml で1マウス肺あたり $10^{7.8}$ の著しい増殖を認めた。接種前投与群では早期に高度の増殖を認め、最高増殖時は $10^9/0.1$ ml に達しかつ同時投与群と共に細菌の増殖期間の延長が推測された。

一方感染後から投与した群では対照より細菌の減少が速やかで早く終熄する。これら細菌が致命的に作用するか否かは明らかではないが、此程の細菌の存在している事は注目すべきであろう。

次に体重についてみると、1 MLD₅₀ では対照に比し Prednisolone 投与群の体重の減少は著しい。接種前投与群、同時投与群では体重の減少が著明でかつこの衰弱状態は長期に亘るが回復は早い。また感染後から投与した群も急速に著しい減少を示すが、この衰弱状態は短かく、回復は速やかである。10 MLD₅₀ でも接種前投与群では著明な減少が認められた。然し、この成績については Prednisolone の体重に及ぼす影響を考慮に入れる必要がある。

以上の所見から Prednisolone はマウスインフルエンザ肺炎に対し不利に作用することが多く、接種前投与群次いで同時投与群にその影響が著明に認められた。然しウイルス接種後から投与した群では有利な点も認められた。

(36) 実験的マウスインフルエンザ肺炎における副腎皮質ホルモンとその他薬剤との併用について 第2報

中村 隆・松本慶蔵
斎藤順治 関野邦夫
東北大学医学部中村内科

実験的マウスインフルエンザ PR。肺炎を場として

Prednisolone の影響を検討した第1報の成績より、マウスインフルエンザ肺炎を細菌関与のない純ウイルス肺炎として Prednisolone の影響を検討すべく、ウイルス接種後肺内に増殖の認められたグラム陰性桿菌及び緑連鎖菌が、KMに感受性である事を確めたので、Prednisolone をウイルス接種前、同時、3日後、5日後の4群に分ち、腹腔内にマウス当り3γを投与すると同時に、KMをマウス当り最小阻止濃度の1mgを連日皮下に注射し、その影響を観察した。

その結果はKM単独投与での、投与時日を変えた実験では、対照に比し、僅かの延命が認められたのに対し、Pred.をKMと、10 MLD₅₀ のウイルス接種後3日に投与した群でのみ、他の群に比較し延命効果を認めた。併し全経過KM投与下での第2回目の繰返し実験では有意の差は認められなかつた。

そこで此作用機作を明確にするために、KM投与下で1 MLD₅₀ のウイルスを接種後毎日各群4匹の肺内及び血清をプールし、赤血球凝集素、赤血球凝集抑制抗体とを追求した。

ウイルス接種前と同時に Pred. を投与した群では、早期にウイルスが肺内に出現し、他群に比較しウイルス産生量は高いが、3日後投与群では低い。抗体産生は接種前投与、同時投与群共にピークが接種6日後にみられ、かつ早期に下降するのに対し、Pred. 3日後、5日後では高い抗体価を示し、ウイルス接種後、7日でも下降していない。

これらの成績はKMとの併用で、ウイルス接種3日後投与群で延命効果を認めた成績を支持するものといえよう。

併し第1報で示したような Pred. 3日後投与群で4日目に抗体の異常増加と5日目の急激減少の成績は得られなかつたが、これは抗体産生細胞内に抗体の蓄積が充分でなかつた事によるものと解釈している。

以上の成績はウイルス接種後に肺内に認められた細菌の増殖をKMを用いて抑えても、Pred. の此ウイルス肺炎に対する影響は、本質的には肺内ウイルス量、抗体産生の態度で異なる事はないが、Pred. 3日後投与群で延命効果を認めた事は新しい知見で Pred. の投与時期が重要である事を示唆する。

これ迄に報告されたウイルス感染症に対する副腎皮質ホルモンの影響に関する実験的研究の多くが、副腎皮質ホルモンをウイルス接種前か或は同時に投与して、その結果を解折していた事を考え合せると、私共に成績は重要であろう。

次にインフルエンザ肺炎に対する抗インフルエンザ物質 ABOB の効果を、前述の方法で肺内のウイルス量の