

これ以外の試験的に合成した諸種の $O_2N-\square-O-$ 十数種の中には、抗菌力が極めてすぐれているものを相当みとめたので、今後これら類似誘導体の中から卓越した抗ト剤を開発しうると思われる。

b) 感染防禦実験

マウス腹腔内感染を指標とする薬剤による感染防禦実験でも、前述した諸誘導体はすぐれた成果を示した。しかし、*in vitro* と *in vivo* 実験の間にはかなりの差異をみとめる場合もあつた。

c) 体内分布

Nitrofuran 化合物経口投与時には、体内吸収の不良なものが多いが、NF-47, NF-76, NF-124 などはみとむべき血中濃度を示した。

d) 殊に NF-124 に関する基礎実験

(a)～(c) の成績のうちすぐれた知見を示した NF-124 は、新鮮分離 *T. v.* に対しても 0.625～5.0 mcg/ml の M.I.C. を示し、6 mg/mouse \times 3 days で 80% の感染防禦率である。1 回 500 mg 経口投与により、比色定量法では 13 mcg/ml の血中濃度を呈し、3 時間迄の尿中排泄は 480 mcg である。

e) 臨床試用成績

腹内 *T. v.* の 1 次消失は、NF-124 を 1 日 1,000 mg ～1,500 mg 内服により 40% 弱である。副作用としては胃腸障害があるが、Capsel よりも Enteric coating のほうが良いようである。

Lincomycin

(79) 新抗生物質 Lincomycin に関する基礎的研究

(誌上発表)

中沢 昭三

東大伝染病研究所

本間 達子・横田 芳武

南 亜夫・堀川 浩子

京都薬科大学微生物学

Lincomycin の抗菌スペクトラム、抗菌作用におよぼす諸因子の影響、抗菌作用の型式（増殖曲線、生菌数などに対する影響）、患者分離の病原 *ブドウ球菌* に対する感受性、とくに既知化学療法剤耐性菌との交叉耐性などの諸問題については、すでに本年 3 月の日本抗生物質学術協議会第 159 回臨床部会に報告した。今回は更にその後に得られた成績について報告する。

1. 患者分離の多剤耐性菌の中で、特に macrolide 群耐性株と交叉するものが頗著である。しかしながらには全

く交叉しない株も見られる。

2. 試験管内で PC, SM, TC, CP, macrolide 群 (EM, LM, OLM, SPM) などの人工耐性株を作り Lincomycin との交叉を調べた結果、EM のみと交叉する株と LM のみと交叉する株が得られた。

3. マウス実験的感染症の治療実験では Lincomycin は、*ブドウ球菌* 感染症には合成ペニシリン (MPI-PC) よりやや優り、肺炎双球菌感染症にはやや劣り、溶血連鎖球菌感染症には大へん劣る成績を得た。

4. 試験管内耐性獲得状態を增量的継代法により検討した。*Staph. aureus* 209-P, *Staph. aureus* 患者分離株, *Staph. albus* の計 3 株使用し、約 35 世代継代した。その上昇はテトラサイクリン型の上昇で非常にゆるやかで耐性獲得し難いタイプと考えられる。

5. 血清蛋白との結合性を Gelfiltration 応用により検討したが、Lincomycin は血清とは殆んど結合しない事が確認された。

(80) Lincomycin の体液中濃度測定法、感受性ディスク法に関する検討ならびに臨床経験

(誌上発表)

金沢 裕・倉又 利夫

新潟鉄道病院

体液中濃度測定法：*Sarcina lutea* ATCC 1001 を検定菌とする薄層平板 (pH 7.8) 拡散法で、血清中濃度 0.125 μ g/ml まで測定可能であった。本法により血中濃度を測定して、500 mg 内服で 2 時間 (ピーク) 1.6, 6 時間 0.8 μ g/ml; 600 mg 静注では、1 時間 16, 7 時間 3, 10 時間 0.6 μ g/ml の成績がえられた。

Lincomycin 感受性測定法としての 1 濃度定量ディスク法：日常臨床検査の対照となる各種細菌 15 種 53 株を用いくり返し実験を行ない、キシヤク法による M.I.C. と阻止円の大きさから、迅速法 (3～4 時間)、迅速法 (5～6 時間)、簡易普通法 (1 夜 16 時間培養)、簡易遅延法 (16～24 時間で阻止円出現) について、それぞれの標準曲線を調製することができた。培地 5% 血液添加の影響はほとんどなく、血液添加、非添加ともに同一標準曲線が用いられた。薬剤の培地中での拡散はよく、標準曲線の傾斜が急で、普通簡易法で 2 倍キシヤク法に近い精度で M.I.C. の推定が可能と思われた。

臨床経験：*ブドウ球菌* 腹膜炎の 1 例に対し TC 1,500 mg (1 日量) の内服投与で解熱せず、LCM 2,000 mg (1 日量) 3 日、つづいて LCM 600 mg 静注 1 日 2 回 9 日間継続、穿刺排膿を全く行なわず治癒した。分離菌の

感受性は TC 0.29, LCM 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、TC にも感受性を示していたが、静注により高濃度の LCM が肋腔病巣に移行、有効に作用したものと思われ、大量静注の容易なことは本剤の利点と考えられた。

(82) **Lincomycin (Lincocin) の連鎖球菌、ブドウ球菌に対する感受性ならびに血中濃度について**
(誌上発表)

三方一沢・長谷川弥人・本間光夫
富岡一・武田宏・鳥飼勝隆
慶大三方内科

グラム陽性の病原菌に効果的な抗生素として近時 Lincocin の登場をみた。そこで亜急性細菌性心内膜炎 (SBE) 患者血中より分離した綠連菌 18 株を中心に連鎖球菌、ブドウ球菌に対する本剤の感受性状況を、PC-G, EM, OM, TC, CP, SM 等に対する感受性との関連をも含めて検討し、併せて血中濃度を測定してみた。

実験方法は最小発育阻止濃度 (M. I. C.) を 5% 馬血液添加寒天平板倍数稀釈法 (100 $\mu\text{g} \sim \text{u}/\text{ml}$ より)、血中濃度を COOK 株を用い重層法で、溶連菌の群別決定は Difco 製の抗血清を使用して RANTZ らの方法で行なつた。

その結果、SBE 患者血中より分離された綠連菌 18 株の Lincocin に対する M. I. C. は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 5 株、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 2 株、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3 株、3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 4 株、1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3 株、0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 株で上記他剤での場合と同様比較的広い分布状況がみとめられた。しかし被検各種抗生素に対する感受性間には一定の関係はみとめられないようであり、また咽頭より分離された綠連菌では 11 株中 0.39, 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が各 2 株、0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が 7 株であつた。

A 群溶連菌については猩紅熱または腺窩性扁桃腺炎患者咽頭より入院時或いは初診時に分離した 36 株について検討してみた。その結果、昭和 36 年度分離株では 9 株中 4 株が 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 株が 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であつた。これに対し TC 耐性株 ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$: 8 株, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$: 2 株, 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$: 3 株) を含む 38, 39 年度分離株では 27 株中、38 年度の 2 株が 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であつたほかは、すべて 0.05~0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、36 年度の成績とほぼ一致して TC に対する感受性状況に関わりなく、本剤が溶連菌にすぐれた抗菌力を有する薬剤であることが明らかにされた。なお 38 年度分離の C 群溶連菌 1 株の M. I. C. は 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であつた。

ブドウ球菌についても血中分離の 8 株を含む 17 株を

用い検討したが、1 株をのぞけばいづれもが 0.05~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で溶連菌同様すぐれた感受性状況をみることができた。

血中濃度については 250 mg 空腹時初回内服例 (健康者 4 例) に限り内服前、内服後 1, 2, 4, 6 時間後に採血を行ない検討した。その結果各例ともピークは 2~4 時間後で 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的高濃度の例もみとめられた。6 時間後でも全例が 0.44~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でかなりの濃度が維持されていた。

以上、綠連菌、溶連菌、ブドウ球菌等に対する本剤の感受性状況を検討し、SBE 血中分離綠連菌の一部をのぞけばこれら被検菌種に本剤がすぐれた抗菌力を有していることを明らかにした。これに加えて血中濃度を比較的高濃度に認めえて、本剤にすぐれた臨床効果が期待できるように思われた。

(83) **Lincomycin の基礎的臨床的研究**
(誌上発表)

清水喜八郎・原田敏雄・島山正己
国井乙彦・陣立恒夫・島田馨
東大吉利内科

Lincomycin の血中濃度

健康人 3 名に 500 mg 経口投与時の血中濃度について溶連菌 COOK 株を用い重層法にて 1, 2, 3, 5, 7 時間、および 2 例について 24 時間値について測定した。ピークは 3 例とも 3 時間であり、おのおの 5.2 $\mu\text{g}/\text{cc}$, 1.6 $\mu\text{g}/\text{cc}$, 2.7 $\mu\text{g}/\text{cc}$ であつた。1 例で 24 時間で 0.05 $\mu\text{g}/\text{cc}$ の値が測定可能であつた。

胆汁内濃度

型のごとく、犬で胆管瘻を作成、20 mg/kg を筋注し、その胆汁内濃度を測定したところ、以下のとく血中濃度 10~20 倍近くの値が得られた。

	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	6 時間
血清	17 $\mu\text{g}/\text{cc}$	13.5	5.2	5.2	5	3.3
胆汁	200 $\mu\text{g}/\text{cc}$	250	115	86	53	3.6

臓器内濃度

兎に 20 mg/kg を筋注し、血清、肝、肺、脾、腎筋につき、1 時間、3 時間、5 時間値につき各々 3 匹平均についての値を測定した。

	血清	肝	肺	脾	腎	筋
1 時間	7.7	2.15	7.55	3.95	23.5	1.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$
3 時間	0.94	0.32	0.89	2.9	8.13	0.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$
5 時間	0.39	0.18	0.43	0.68	3.7	0.188 $\mu\text{g}/\text{ml}$

腎の濃度高く、ついで肺、脾、肝筋の順序であつた。

尿中排泄量

健康人 3 例に 500 mg 投与時の尿中排泄量は 7 時間で尿中回収率は 18.5%, 2.3%, 6.2%, 平均 8.9% であった。

感受性

H.I. 培地 (pH 7.4) の平板稀釀法にて, PC 耐性 *Staph. aureus* 43 株, *Staph. epidermidis* 10 株, *Str. haemolyticus* 13 株, *Str. faecalis* 8 株についてしらべた。*Staph. aureus* では, $LCM \geq 100 \text{ mcg/ml}$ の耐性を示したもの 10 株であり, それ以外は 0.4 mcg/ml 以下であった。 $LCM \leq 100 \text{ mcg/ml}$ 耐性株は平行して行なつた EM の感受性を見てみると、いずれも同様 EM にも $\geq 100 \text{ mcg/ml}$ 以上であった。

Staph. epidermidis 10 株については 1 株が $\geq 100 \text{ mcg/ml}$, 0.8 mcg/ml が 2 株それ以外は 0.4 mcg/ml 以下であった。

Strept. hemolyticus は全株 $0.05 \text{ mcg/ml} \leq$ であり, *Strept. faecalis* は 8 株中 7 株が 12.5 mcg/ml 以上であった。

臨床成績

細菌性心内膜炎 (*Str. viridans* 分離) の 1 例では 600 mg $\times 2$ 筋注をおこなうも菌消失せず, 600 mg $\times 3$ に増量せるも効なく, PC に切りかえて軽快した。その他急性肺炎 3 例に用い, 1 例のみ有効, 他は無効であった。胆道感染症の 1 例には無効であった。

(84) Lincomycin (Lincocin) の基礎的 および臨床的研究

(誌上発表)

加藤康道・富沢磨須美・千秋 肇
小島愛司・松本義孝・桜庭喬丘
北大真下内科

千葉 享
旭川日赤病院

新しい抗生物質 Lincomycin (LCM) について次の点を検討した。

1) プドウ球菌に対する抗菌力・当院で分離したコアグラーゼ陽性ブドウ球菌 55 株を用い, HIA 平板稀釀法で LCM, PC-G, EM, OM, TC の最小阻止濃度を測定した。LCM では $1.6 \sim 6.3 \text{ mcg/ml}$ の範囲で 90% 以上が阻止されたが, $>100 \text{ mcg/ml}$ 以上のものが 3 株あり, これらはいずれも EM, OM 耐性であった。さらにこれから最小阻止濃度の平均値を求めるとき, LCM 3.67 mcg/ml, PC-G 4.94, EM 0.53, OM 2.58 である。さらに感受性分布の標準偏差は LCM 1.02, PC-G 2.42, EM 1.20, OM 1.19 であり, LCM に対する感受性は

EM, OM と同様に菌株によるばらつきが少ないと、平均感受性は EM, OM よりも劣る。

2) 上の結果からこれら抗生素間の交叉耐性をしらべた。LCM 100 mcg/ml 以上の 3 株は EM, OM も 100 mcg/ml 以上, TC 25 mcg/ml, PC-G 100 mcg/ml 以上である。また LCM 100 mcg/ml の 1 株は EM, OM, PC に感受性で TC に対しては 6.3 mcg/ml であった。しかし EM, OM 耐性で LCM 感受性の株はない。また TC 100 mcg/ml 耐性の 4 株は LCM, EM, OM に感受性で, PC-G には 25 mcg/ml 以上である。

3) LCM のラット臓器内濃度: 体重 100~150 g のウイスター系ラットに LCM を以下のように投与後 30', 1°, 3°, 5° の臓器内濃度を重層法で測定した。

a) 20 mg/kg 経口投与では血漿濃度は 30' で 1.7 mcg/ml, 1°~5° 0.5~1.8 mcg/ml で、臓器内濃度はいずれの時点でも測定限界以下である。また 40 mg/kg 経口投与でも 30' 後に血漿中 0.7 mcg/ml, 肝および腎で 3~4 mcg/ml 程度で、その他の臓器は測定限界以下であり、吸収が充分でないと考えられる。

b) 20 mg/kg 筋注では 1 時点 3 匹の平均値は血漿濃度 30' 17.0 mcg/ml, 1° 5.5, 3°~5° <1.0 mcg/ml で、肝、脾、肺、心、筋肉、腸でも血中とほぼ同程度の濃度を証明したが、腎では 30'~1° で 60 mcg/ml の高濃度を示した。

4) ヒトの血中濃度と尿中排泄

a) 600 mg 筋注後の 3 例の平均値は 30' 19.3, 1° 17.0, 2° 10.4, 4°~6° 7.0, 8° 4.5 mcg/ml で、8° までの尿中回収率は平均 20.5% である。

b) 腎障害ある症例に 500 mg 経口投与の場合 1°~8° までの血中濃度は 0.1~0.2 mcg/ml で極めて低かった。

c) 臨床例に 1 日 1,500 mg 3 回分連続投与した場合、1 例では終始 0.1~0.2 mcg/ml であったが、他の 1 例は 2~3 mcg/ml 程度の濃度を維持した。

5) ラット臓器による不活性化: LCM, EM, TC 液とラットの肝、腎、肺、筋肉のスライスとを incubate し 30'~2° までの残存抗生素濃度を測定すると、 $TC \geq LCM > EM$ の順で、LCM, TC は EM より不活性化されがたいと考えられる。

6) LCM と PC-G の蛋白結合をセロファン袋による透析法で検討した。ヒト血漿を用いた場合 4°C, 48° の透析では LCM 5~22%, PC-G 34~66% で LCM の結合率は低い。

7) 6 例の内科感染症 (肺炎 1, 肺化膿症 1, 敗血症 1, 気管支炎 3) に LCM を主に経口投与 (500 mg $\times 3$) したところ、著効 1 (肺炎), 有効 2, 無効 3 の結果を得た。副作用には特記するものはみられなかつた。

(85) 新抗生物質Lincomycin (Lincocin)
に関する基礎的・臨床的研究
(誌上発表)

三木文雄・東朋嗣

岩崎嶠・赤尾満

大阪市立大学医学部第一内科

(塩田憲三教授)

Streptomyces lincolnensis var. *lincolnensis* sp. n. により生産される抗生物質 Lincomycin (LCM) について 2, 3 の基礎的検討を行なうと共に、諸種感染症に対する治療効果を検討したのでそれらの成績を報告する。

1. 吸収並びに排泄

LCM 1 回 250 mg 及び 500 mg 経口投与後 1, 2, 4, 6 時間目の血中濃度を溶連菌を検定菌とし、重層法により血清について測定した。また投与後 6 時間までの尿中排泄量を同様重層法により測定した。

血中濃度は各例かなりの差を示すが、何れも 4 または 6 時間後に最高値を示し、250 mg 投与群の平均値は、1 時間後 0.12 mcg/ml, 2 時間後 0.23 mcg/ml, 4 時間後 0.86 mcg/ml, 6 時間後 0.73 mcg/ml を示し、500 mg 投与群の平均値は 1 時間後 0.55 mcg/ml, 2 時間後 1.17 mcg/ml, 4 時間後 1.67 mcg/ml, 6 時間後 1.53 mcg/ml を示した。

LCM 投与後 6 時間内の尿中排泄量は、250 mg 及び 500 mg 各投与例とも極めて少量で、0.6~3.4% の尿中回収率をみるにすぎない。

2. 抗菌力

病巣分離ブドウ球菌 60 株に対する LCM の抗菌力を Heat Infusion 寒天を用い、平板稀釀法により測定した。

Coagulase 陽性ブ菌 40 株に対する LCM の最少発育阻止濃度は 1.0 mcg/ml 11 株、2.5 mcg/ml 20 株、5.0 mcg/ml 7 株、25 mcg/ml 2 株であり、Coagulase 陰性ブ菌に対しては、0.5 mcg/ml 2 株、1 mcg/ml 13 株、2.5 mcg/ml 1 株、5.0 mcg/ml 3 株、25 mcg/ml 以上 1 株である。

以上の如く、ブドウ球菌の 95% は LCM 5 mcg/ml 以下で発育が阻止されるが、5% に 25 mcg/ml またはそれ以上の耐性菌の存在するのを認めた。なお、これらブ菌のディスク法による PC, SM, EM, CP, TC, KM に対する感受性試験成績と LCM に対する感受性を比較したが、何れの薬剤についても交叉耐性の存在を認める明らかな成績は得られなかつた。

3. 試験管内耐性上昇

黄色ブドウ球菌 F.D.A. 209 P の LCM に対する試験管内耐性獲得状態を Brain Heart Infusion Broth を

用い、增量継代培養法により検討した。

209 P の初代の LCM に対する感受性は 1.25 mcg/ml であるが、3 代目には 2.5 mcg/ml, 5 代目には 5 mcg/ml, 7 代目には 10 mcg/ml と耐性が上昇するが、以後 15 代継代までそれ以上の耐性上昇はみられない。

4. 臨床治療成績

感染性気管支喘息、気管支肺炎、肺化膿症、膿胸、亜急性細菌性心内膜炎、胆のう炎、リウマチ熱、膿皮症、関節炎各 1 例、合計 9 例に LCM の投与を行なつた。

膿胸に対しては 600 mg 宛 4 時間毎 (1 日 2.4 g) の筋注、心内膜炎には 500 mg 宛 4 時間毎 (1 日 3 g) の経口投与、膿皮症には 250 mg 宛 6 時間毎 (1 日 1 g) の経口投与を行ない、その他の症例には全て 500 mg 宛 6 時間毎 (1 日 2 g) の経口投与を行なつた。

気管支肺炎及び膿皮症には著効を認め、症状は完全に消失したが、気管支喘息、肺化膿症及び心内膜炎に対しては効果を認めたが、不確実であり、他の症例は無効に終つた。

5. 副作用

経口投与例中、肺化膿症及び心内膜炎で投与開始 2~3 日後より恶心嘔吐を来たし、次第に増強、投与継続不能となつた。

6. 総括

LCM 1 回経口投与後の最高血中濃度は 4 時間後または 6 時間後に存在し、250 mg 投与例は平均 0.86 mcg/ml、500 mg 投与群は 1.67 mcg/ml を示した。6 時間内の尿中回収率は低く、6 時間毎に継続投与を行なつた場合は、更に高い血中濃度を示すことが予想される。

病巣分離ブドウ球菌の大部分は 5 mcg/ml 以下の LCM で発育が阻止されるが、少数に 25 mcg/ml またはそれ以上の耐性菌を認めた。なお PC, SM, EM, CP, TC, KM との間に交叉耐性を認める成績を得なかつた。

增量継代培養法により黄色ブ菌 209 P は、7 代継代により初代の 8 倍まで耐性の上昇を認めたが、以後 15 代まで耐性上昇はみられなかつた。

9 例の感染症に LCM を投与し、2 例に著効、3 例に有効、4 例に無効の成績を得た。副作用として 2 例に恶心、嘔吐を認めた。

(86) Lincomycin の生体内動態に関する研究

(誌上発表)

北本治・深谷一太

東大伝研内科

新抗生物質 Lincomycin (LCM) の提供をうけ 2, 3

の基礎的検討を行ない、次の成績を得た。

薬剤を一定時間赤血球と作用させてのち、遠沈してその上清について濃度測定を行なうと、赤血球濃度の濃いほど上清濃度が高く、LCM はあまり赤血球吸着性を有しないものと思われた。またマウス肝臓を用いて薬剤と作用させて、経時的にその力価の低下を観察したところ、2時間後にも 90% 以上の濃度を保持しており、肝臓による不活化をあまりうけないようであった。次に薬剤をセロファン袋を用いて、磷酸緩衝液および馬血清に對して一定時透析したのちに、薬剤濃度を測定したところ、両者に対して殆んど差を認めず、血清蛋白との結合性は殆んど認められなかつた。

マウスに 200 mg/kg を経口投与して、肝、脾、腎、肺などの臓器内濃度の消長を観察したところ、1時間後腎では 8.4 mcg/g、肺で 3.5 mcg/g、脾 2.7 mcg/g、肝 2.1 mcg/g となり最高値を示した。このとき血清中濃度は 4.6 mcg/ml を示した。なお腸管内容では数千 mcg/g の高値をうるところから、吸收は必ずしも良好でないとの印象をうけた。また肝臓内濃度が比較的の低値であることが注目された。

LCM の抗菌スペクトルについて、とくに EM との比較を黄色ぶどう球菌 13 株、腸球菌 1 株、赤痢菌 4 株について行ない、ぶどう球菌では EM 耐性 3 株すべてに 1.56 mcg/ml ないし 10.78 mcg/ml の感受性を示したが、腸球菌、赤痢菌に対する感受性は EM より劣る成績であった。

(87) Lincomycin (Lincocin) に関する実験的臨床的研究

(誌上発表)

後藤幸夫・森田繁二・高野道子

唐戸昭治・金子 宏

名大青山内科

阿多 実茂

名大細菌

新抗生素 Lincomycin (LCM) について私共の行なつた実験的臨床的研究の結果を報告する。

1. 抗菌スペクトルム

各種細菌に対する LCM の抗菌力を稀釀培養法によつて観察すると、Erythromycin (EM) とほぼ同様の抗菌スペクトルムを示すが、*Streptococcus faecalis* に対する抗菌力が弱いようである。

2. 病原ブドウ球菌に対する抗菌力

患者より分離したブ菌 156 株に対する LCM の抗菌力を稀釀培養法によつて観察すると、0.2~1.6 mcg/cc

の最低発育阻止濃度を示す株が大部分であるが、6.2 mcg/cc 以上を示すものが 13 株ある。これらの耐性株についてみると、13 株のうち 10 株が EM 耐性を示す株であつた。

3. LCM 感性ディスクの成績

患者より分離した菌について、グラム陽性球菌を中心 LCM の 2 濃度ディスクを用いてその感受性を調べた結果、概ね 2 mcg/cc の低濃度ディスクで阻止を示し、15 mcg/cc でも阻止しない株がブ菌の一部と *Streptococcus faecalis*, *β-Streptococcus* の各々 1 株にみられた。

4. ブ菌の耐性獲得

ブ菌 10 株を用い、增量継代培養法によつて LCM および EM に対する耐性獲得状況を比較観察すると、EM にかなり早い耐性上昇を認め急激な上昇を認めることがあるのに反し、LCM では階段状に上昇し耐性獲得が比較的おそいことを示す。

5. 血中濃度および尿中排泄量

健康人 4 名について、500 mg 空腹時経口投与および 600 mg 筋注における LCM の血中濃度、尿中排泄量を経時的に測定した。

血中濃度は経口投与では投与では投与 1, 2 時間後では低く、4 時間後に至り高値を示し、6 時間後には減少する。筋注では 1 時間後既に高値を示し、4 時間後まで同程度の濃度を維持し、6 時間後に減少する。

2 時間毎に採取した尿中の排泄濃度は経口 50~160 mcg/cc、筋注 70~240 mcg/cc を示し、尿中回収率(8 時間)は経口 3~5%、筋注 11~13.5% であった。

6. 臨床成績

急性肺炎 5 例、気管支肺炎 1 例、扁桃腺炎 2 例、肺化膿症 6 例、慢性気管支炎 6 例、尿路感染症 1 例、皮下膿瘍 1 例、敗血症 2 例、計 24 例の内科の感染症に LCM を経口あるいは筋注投与し、その臨床成績を観察した。

24 例中著効ないし有効が 12 例、やや有効が 4 例であった。慢性気管支炎のうち 5 例は判定不能ないし無効であり、尿路感染症の 1 例は菌消失をみるに至らず、敗血症の 1 例はやや有効、1 例は無効で Penicillin 大量療法で全治した。

原因菌として検出されたものはブドウ球菌が最も多く、連鎖球菌、肺炎球菌などがこれに次いで多い。無効例は耐性菌の問題よりも host の側の条件によると思われるものが大部分であつた。

投与量は経口 500 mg × 3、筋注 600 mg × 2 を基準とした。

副作用は全例においてみるべきものはなかつたが、内服の 1 例に軽い胃腸障害を認めた。筋注時における疼痛はほとんどないが、注射後時間を経過してから疼痛をお

ぼえる症例が多いようである。

結論として本剤は EM 群の新しい抗生素としての意義を有するが、殊に筋注用の LCM は EM 群の注射用として比較的優れた価値を有するものと考える。

(88) Lincomycin の基礎的臨床的研究

(誌上発表)

木下康民・山作房之輔・青木正作
門馬勇次・近藤有好・伊藤文弥
望月博之・関根理・伊藤慶夫
広野耕一・小林良彦・山崎雅司

新潟大学医学部木下内科教室

Macrolide 系の新抗生素 Lincomycin について、抗菌力、血中濃度、尿中排泄などを検討し、以下の如き成績を得た。

1) 黄色ブドウ球菌に対する感受性

昭和 38 年度に分離した病巣由来のブ菌 100 株について、Lincomycin, EM, OLM, TC, PC-G に対する感受性を検討し、これら薬剤間の比較を行なつた。ブ菌に対する Lincomycin の MIC は、0.2 mcg/ml 19%, 0.4 mcg/ml 52%, 0.8 mcg/ml 6% で大部分が感性菌であったが、100 mcg/ml またはそれ以上の耐性株も 11% におられた。EM, OLM 高度耐性株の一部に Lincomycin 高度耐性株を認めたが、感性株もあり、Lincomycin と EM, OLM, TC, PC-G との間には明らかな交叉耐性は認められなかつた。また、これら薬剤の MIC の peak は、Lincomycin, EM, OLM それぞれ 0.4 mcg/ml, 0.05 mcg/ml, 1.6 mcg/ml であり、ブ菌に対する *in vitro* の抗菌力は、EM, Lincomycin, OLM の順に強力であつた。

2) 溶血性連鎖球菌に対する感受性

病巣由来の溶連菌 6 株についての Lincomycin の MIC は 10 mcg/ml またはそれ以上 2 株、0.04 mcg/ml 3 株、0.04 mcg/ml 以下 1 株であつた。

3) 血中濃度

黄色ブ菌を検定菌とし、薄層カップ法により測定した。

a) 健康成熟家児 2 例に Lincomycin 30 mg/kg 筋注後の平均血中濃度は、1 時間 4.5 mcg/ml, 2 時間 1.4 mcg/ml, 3 時間 0.98 mcg/ml, 4 時間 0.77 mcg/ml, 5 時間 0.58 mcg/ml, 6 時間 0.41 mcg/ml であつた。

b) 成人 3 例について早朝空腹時 Lincomycin 250 mg 1 回経口投与後の平均血中濃度は、2 時間 1.02 mcg/ml (0.54~1.8 mcg/ml), 4 時間 2.45 mcg/ml (1.05~3.6 mcg/ml), 6 時間 1.59 mcg/ml (0.86~2.3 mcg/ml),

8 時間 0.76 mcg/ml (0.49~0.98 mcg/ml) であり、4 時間後に最高となり 8 時間後にもなお測定可能であつた。

4) 尿中排泄

250 mg 1 回経口投与後の尿中排泄率は、個人差が大であるのみでなく、同一人に於いても日によつて異なつたが、3 例の平均回収率は 2 時間 0.4%, 4 時間 1.7%, 6 時間 3.4%, 24 時間後 5.0% であつた。

(89) Lincomycin (Lincocin) の基礎的及び臨床的研究

(誌上発表)

田中脩示・野田俊策

三瀬貞博・古田利房

熊本大学河盛内科

Macrolide 系の抗生素は、他種抗生素に耐性のブドウ球菌症に対し有力な武器として広く使用されて來ているが、この度、新しく Macrolide 群に属する新抗生素 Lincomycin が発表され、これを人手し使用する機会を得たのでここに報告する。

当教室で各種感染症より分離したブドウ球菌 39 株について、試験管内稀釈法によりその抗菌力を調べた。最小発育阻止濃度は 0.31 mcg/ml より 1.25 mcg/ml の範囲に分布し、0.31 mcg/ml のもの 7.7%, 0.63 mcg/ml 87%, 1.25 mcg/ml 5% であり、0.63 mcg/ml が大多数を占めていた。

同一菌株について、同じ Macrolide 群に属する Erythromycin の抗菌力を測り、両者の抗菌力の相関関係の有無について検討した。

39 株中 3 株は EM 20 mcg/ml 以上に耐性を示したが、同一菌株で Lincomycin に対しては、何れも 0.31~0.63 mcg/ml と高い感受性を示し、交叉耐性を思わせるような相関関係は認められなかつた。

次に肝機能、腎機能に障害の認められない 4 例について、早朝空腹時 500 mg 経口投与後の血中濃度推移について溶血性連鎖球菌を指示菌とする重層法によつて調べた。

投与後 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度は、第 1 例では 0.48, 0.74, 0.64, 0.62 mcg/ml, 第 2 例では 0.25, 3.4, 1.8, 1.1 mcg/ml と最高濃度は 2 時間値にあつたが、第 3 例 0.31, 0.65, 1.1, 0.74 mcg/ml, 第 4 例では 0.25, 0.4, 0.62, 0.36 mcg/ml と peak は 4 時間値にあつた。しかし 4 例とも 6 時間後にも尚相当の高値を示し、血中濃度の持続はかなり長く保持されるように思われた。

ブドウ球菌、連鎖球菌による各種感染症 4 例につい

て1日0.75~2.0g 経口投与し、何れも著効ないし有効であつた。その中1例には投与後食思不振、嘔気等の胃障礙を訴えたが、投与中止に到らずそのまま継続治療をなしえた。その他には副作用と思われる症状は認められなかつた。

(90) Lincomycin の臨床的研究

(誌上発表)

大久保 混・藤本安男

関西医大第一内科

新抗生物質 Lincomycin を呼吸器感染症に使用した。現在までに合計 22 例に使用した。Lincomycin は1回 250 mg~500 mg を1日3~4回内服せしめ、最大14日間投与した。その治療成績は、肺炎1例で有効、慢性気管支炎3例で2例有効、急性気管支炎4例で2例有効、扁桃炎12例で6例有効、副鼻腔炎2例で有効なし。即ち合計22例中11例、50%に有効であつた。此の成績は疾患の性質上、効果判定が困難であるが、Lincomycin の効果は特に著しいとの印象は受けなかつた。副作用は2例にみられた。1例は嘔気、1例は嘔気と全身発疹をみた。

(91) Lincomycin の使用経験

(誌上発表)

中川圭一・庄司文久・渡辺健太郎

東京共済病院内科

新抗生物質 Lincomycin (以下、LCMと略) を8例の内科領域感染症に使用し、4例に有効4例に無効の結果を得た。疾患別に分けると細菌性肺炎の4例は有効、慢性気管支炎2例および肺化膿症の2例は無効であつた。

投与法は肺炎の1例、慢性気管支炎の2例は経口投与で1日500 mg×3、他の5例は1日600 mg×2の筋注で投与し、投与期間は7日から22日に及んだ。

喀痰よりの分離菌は肺炎4例中3例は β -Streptococcus、1例不明、慢性気管支炎2例中1例はインフルエンザ菌、他の1例は α -Streptococcus が検出され、肺化膿症の2例からは α -Streptococcus、Neisseria が分離された。

肺化膿症の1例は肺癌、他の1例は肺結核と左肺気管支拡張症が合併したもので、両例とも他の抗生物質に対しても反応がなかつた症例である。

LCM投与時の血中濃度および尿中排泄率を209Pを用いる重層法で測定した。

LCM 500 mg 経口投与時の血中濃度は4例における8回測定の平均値で1時間後 2 mcg/ml、2時間後 2.28 mcg/ml、3時間後 3.6 mcg/ml、6時間後 2.55 mcg/ml、

8時間後 2.42 mcg/ml でその最高は3時間後であつた。また1例について 500 mg 投与時における8時間までの尿中排泄率を測定したが 15% であつた。

また 600 mg 筋注時の血中濃度は3例の平均で30分後 7.9 mcg/ml、1時間後 7.2 mcg/ml、2時間後 6.2 mcg/ml、3時間後 4.6 mcg/ml、6時間後 3.6 mcg/ml、8時間後 3.1 mcg/ml で30分後が最高であつた。1例のみ 24時間後にも測定したがその値は 1.6 mcg/ml を示した。600 mg 筋注後の尿中排泄率を測定したものは4例で、12時間まで測定したものが2例でそれぞれ3.8%，21.7%，8時間まで測定したものが2例でそれぞれ15%，16.2% であつた。また1例 24時間まで測定したがその排泄率は 22.3% であつた。

副作用は皆無であつた。

結論として LCM は Gram(+) 球菌感染症に対しては大いに有用な抗生物質であると思われる。

(92) Lincomycin の臨床検討

(誌上発表)

上田 泰・松本文夫・中村 昇

斎藤 篤・野田一雄・西田芳治

東京慈恵会医科大学上田内科

新抗生素 Lincomycin について血中濃度、臓器内濃度、ブドウ球菌、肺炎球菌に対する感受性および臨床治療成績を検討した。

健常成人5例の血中濃度を検定菌として溶連菌を用いた鳥居・川上氏重層法により測定すると、500 mg 1回経口投与では平均1時間値 0.69、2時間値 1.56、4時間値 0.99、6時間値 0.63、8時間値 0.21 mcg/ml となり、また 600 mg 1回筋注では30分値 3.11、1時間値 5.39、2時間値 3.70、4時間値 1.49、6時間値 0.71、8時間値 0.55 mcg/ml の結果を得、血中濃度の持続はかなり長い傾向がうかがわれた。

ラットに 30 mg/kg 1回筋注により臓器内分布を血液、肺、肝、腎、脾について検討すると、投与後 15 分に Peak があり、Peak 時の血中濃度 2.58 mcg/ml、肺 3.51、肝 7.65、腎 12.77、脾 4.01 mcg/g の成績を得、腎においてもつとも高い濃度を示した。

コアグラーゼ陽性ブドウ球菌 16 株に対する本剤の感受性は 0.3 mcg/ml のもの 10 株、50 mcg/ml あるいはそれ以上のもの 6 株で、高度耐性を示した菌株はすべて EM, OM, LM 耐性で、本剤と Macrolide 系薬剤との間に交叉耐性が認められた。

肺炎球菌 13 株の本剤に対する感受性は 0.19 mcg/ml 以下で、かなりよい感受性を示していた。

臨床治療成績は細菌性(ブ菌性)肺炎 1 例に本剤を 1