

これ以外の試験的に合成した諸種の $O_2N-\text{O}$ 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ようと思われる。

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った。

c) 体内分布

Nitrofurantoin 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 などと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 × 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

腔内 *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。今回は更にその後を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顕著である。しかしなかには全

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. マウス実験の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増量の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 Gel filtration 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$; 600 mg 静注では、1 時間 1.6, 7 時間 3, 10 時間 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 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：ブドウ球菌性膿胸の 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、穿刺排膿を全く行わず治癒した。分離菌の

感受性は TC 0.29, LCM 1.2 $\mu\text{g/ml}$ で、TC にも感受性を示していたが、静注により高濃度の LCM が胸腔病巣に移行、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剤として近時 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緑連菌 18 株を中心に連鎖球菌、ぶどう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數稀釈法 (100 mcg \sim μml 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 らの方法で行なった。

その結果、SBE 患者血中より分離された緑連菌 18 株の Lincocin に対する M. I. C. は 25 mcg/ml 5 株、12.5 mcg/ml 2 株、6.25 mcg/ml 3 株、3.12 mcg/ml 4 株、1.56 mcg/ml 3 株、0.78 mcg/ml 1 株で上記他剤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剤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緑連菌では 11 株中 0.39, 0.10 mcg/ml が各 2 株、0.05 mcg/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 mcg/ml、5 株が 0.05 mcg/ml であつた。これに対し TC 耐性株 (≥ 100 mcg/ml : 8 株, 50 mcg/ml : 2 株, 25 mcg/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 mcg/ml であつたほかは、すべて 0.05 \sim 0.10 mcg/ml で、36 年度の成績とはほぼ一致して 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 mcg/ml であつた。

ぶどう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 株をのぞけばいずれもが 0.05 \sim 0.39 mcg/ml で溶連菌同様すぐれた感受性状況をみる事ができた。

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 \sim 4 時間後で 2 mcg/ml, 3 mcg/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 \sim 1.0 mcg/ml かなりの濃度が維持されていた。

以上、緑連菌、溶連菌、ぶどう球菌等に対する本剤の感受性状況を検討し、SBE 血中分離緑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 mcg/cc, 1.6 mcg/cc, 2.7 mcg/cc であつた。1 例で 24 時間で 0.05 mcg/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、以下のごとく血中濃度 10 \sim 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 mcg/cc | 13.5 | 5.2 | 5.2 | 5 | 3.3 |
| 胆汁 | 200 mcg/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 mcg/ml |
| 3時間 | 0.94 | 0.32 | 0.89 | 2.9 | 8.13 | 0.43 mcg/ml |
| 5時間 | 0.39 | 0.18 | 0.43 | 0.68 | 3.7 | 0.188 mcg/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) の平板希釈法にて, 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, $LCM \geq 100$ mcg/ml の耐性を示したものの10株であり, それ以外は0.4 mcg/ml 以下であった。 $LCM \leq 100$ mcg/ml 耐性株は平行して行なったEMの感受性を見てみるといずれ同様EMにも ≥ 100 mcg/ml 以上であった。

Staph. epidermidis 10 株については1株が ≥ 100 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 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・桜庭喬匠
北太真下内科

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) ブドウ球菌に対する抗菌力・当院で分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌55株を用い, HIA 平板希釈法で LCM, PC-G, EM, OM, TC の最小阻止濃度を測定した。LCM では1.6~6.3 mcg/ml の範囲で90%以上が阻止されたが, >100 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, 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が, 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剤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回分服連続投与した場合, 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 程度の濃度を持続した。

5) ラット臓器による不活性化: LCM, EM, TC 溶液とラットの肝, 腎, 肺, 筋肉のスライスとを incubate し30'~2° までの残存抗生剤濃度を測定すると, $TC \geq LCM > EM$ 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囊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, 敗血症疑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の結果をえた。副作用には特記するものはみられなかった。

(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 峭・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、平板希釈法により測定した。

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った。

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、増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、垂
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 の投与を行なった。

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) の経口投与を行なった。

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 日後より悪心嘔吐を来し、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った
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。

増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った。

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 例に悪
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注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嚢を用いて、磷酸緩衝液および馬血清に対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、吸収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低値であることが注目された。

LCM の抗菌スペクトラムについて、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

新抗生剤 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. 抗菌スペクトラム

各種細菌に対する LCM の抗菌力を稀釈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ラムを示すが、*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 の抗菌力を稀釈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に 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、増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のおそいことを示す。

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%であつた。

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例の内科的感染症に 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例であつた。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 群の新しい抗生剤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らる。

(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 系の新抗生物質 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った。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つたが、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) 健康成熟家兎 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 系の抗生物質は、他種抗生物質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来ているが、この度、新しく Macrolide 群に属する新抗生物質 Lincomycin が発表され、これを入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った。その中1例には投与後食思不振、嘔気等の胃腸障害を訴えたが、投与中止に到らずそのまま継続治療をなし得た。その他には副作用と思われる症状は認められなかった。

(90) Lincomycin の臨床的研究

(誌上発表)

大久保 滉・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250mg~500mg 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%に有効であった。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った。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例は無効であった。

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500mg×3、他の5例は1日600mg×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った症例である。

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 500mg 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2mcg/ml、2時間後2.28mcg/ml、3時間後3.6mcg/ml、6時間後2.55mcg/ml、

8時間後2.42mcg/mlでその最高は3時間後であった。また1例について500mg 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%であった。

また600mg 筋注時の血中濃度は3例の平均で30分後7.9mcg/ml、1時間後7.2mcg/ml、2時間後6.2mcg/ml、3時間後4.6mcg/ml、6時間後3.6mcg/ml、8時間後3.1mcg/mlで30分後が最高であった。1例のみ24時間後にも測定したがその値は1.6mcg/mlを示した。600mg 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%であった。また1例24時間まで測定したがその排泄率は22.3%であった。

副作用は皆無であった。

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

新抗生剤 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。

健康成人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、500mg 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0.21mcg/mlとなり、また600mg 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0.55mcg/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30mg/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2.58mcg/ml、肺3.51、肝7.65、腎12.77、脾4.01mcg/gの成績を得、腎においてもつとも高い濃度を示した。

コアグラゼ陽性ブドウ球菌16株に対する本剤の感受性は0.3mcg/mlのもの10株、50mcg/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0.19mcg/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