

誌上发表 Tetracycline-L-methylenelysine  
(Tetralysal)

(137) Tetracycline-L-methylenelysine  
の基礎的並びに臨牀的研究

(誌 上 発 表)

大久保 滉 藤本 安男  
岡本 緩子・鉄谷多美子  
関西医大第一内科

新しい Tetracycline 誘導体である Tetracycline-L-methylenelysine について、従来の Tetracycline と比較検討した。

1) 最小発育阻止濃度

病的材料より得たコアグラエゼ陽性細菌 25 株について、普通ブイヨンによる倍数稀釈法により測定した。同一株で、ML-TC と TC の MIC の間に 1~2 濃度差を示すものもあるが、総体的にみて、ML-TC と TC の間には *in vitro* で効力に差がない。

2) 臓器内濃度

ラッテを用い、6匹を以て1群とした。経口投与は、ML-TC のカプセル内容を、又 TC のカプセル内容をそれぞれ水で 5 mg/cc になるように溶解又は懸濁して、ビニールチューブで注入し、1時間及び2時間値を測定した。筋注の場合は、ML-TC 及び TC の注射剤を用いた。

投与量は、内服は 20 mg/kg、注射は 10 mg/kg の割合である。

予め、レカバリー実験の上、補正值を作り、上記の方法で得た値を補正した。

成績は、両者の間に大差がないが、ML-TC のほうが TC のいずれの場合よりも腎臓に於て高濃度であった。

3) 血中濃度並びに尿中濃度

健康人6例を用い、早朝空腹時に、ML-TC 150 mg を、TC は 250 mg を内服させた。両者共、ピークは 2~3 時間にあり、1.0~1.2 mcg/cc であり、ML-TC、TC の間に差がなかった。尿中排泄は、8時間で、ML-TC は投与量の 17%、TC は 12.3% が回収された。

ML-TC 100 mg を3例に筋注した場合、ピークは 1/2 時間で 1.09 mcg/cc で、8時間の尿中排泄は投与量の 30.7% を回収した。又毎8時、ML-TC 100 mg 筋注例では、血中濃度は 1~2 mcg/cc を保った。

4) 臨牀成績

扁桃炎、気管枝拡張症、気管枝喘息混合感染等の気道感染症8例に内服で、肺炎1例に筋注で ML-TC を用い、有効5例、やや有効4例。腎盂炎、膀胱炎の各々1

例、合計2例すべて有効であった。胆嚢炎2例は共にやや有効。腸炎、赤痢等の腸管感染症15例はすべて有効であった。

之等の投与量は ML-TC 150 mg カプセルを1日4~6カプセルである。筋注例は1日3回(300 mg)であった。

副作用は1例も認められなかった。殊に内服の場合は、他抗生物質で胃腸障害があった1例も、本剤では何等障害はなかった。

5) 結 論

(1) ML-TC は *in vitro* で TC と同力価である。

(2) ML-TC を動物(ラッテ)に投与した場合の臓器内濃度は、従来の TC と大差がない。

(3) ML-TC を人体に内服させると、150 mg で大体従来の内服用 TC 250 mg とほぼ同じ血中濃度を示す。又尿中排泄量も多い。

(4) 臨牀的にも、ML-TC 150 mg カプセルは従来の TC 250 mg カプセルと同等の臨牀効果を認めた。副作用はなかった。

(138) Tetracycline-L-methylenelysine  
の基礎的及び臨牀的研究

(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

Tetracycline 系薬剤については、今日までに種々の誘導体が出され、その臨牀成績について既に報告されている。

最近 Tetracycline の1新誘導体として TC-L-Methylenelysine (MLTC) が発表され、速やかに吸収され、高い血中濃度が得られると報告された。吾々は本剤を使用する機会を得、その血中濃度推移及び臨牀治験例を得たので報告する。

TC と MLTC の標準直線を枯草菌を用いた重層法で比較すると、両者に平行し、MLTC は TC のほぼ 70% の力価を示した。

臨牀的に肝機能、腎機能に異常を認めない6例について、その血中濃度の推移を TC と Cross Over させて比較した。

何れも Capsel で投与量は MLTC 150 mg 1 Capsel、TC はメタリン酸塩添加の 50 mg を 3 Capsel 及び、同じく 250 mg 1 Capsel で、早朝空腹時に経口投与し、血中濃度は TC の力価で表わした。

MLTC の最高血中濃度到達は、全例とも2時間後で

あつた。MLTC 150 mg と TC 150 mg 投与の場合とでは、5例では各時間とも MLTC が TC より高値を示し、1例が TC の peak が4時間値にあり、MLTC よりやや高値を示した。MLTC 150 mg と TC 250 mg 投与の場合とでは、血中濃度の peak が MLTC の方が高いもの4例、TC が高いもの2例であつた。

この6例について、各時間の平均濃度で比較すると、MLTC は1時間後 0.62 mcg/ml と相当の高値を得、2時間後 1.47 mcg/ml と最高濃度に到り、以後漸減するが、6時間後 0.63 mcg/ml と尚かなりの高濃度を保持していた。

MLTC 150 mg と TC 250 mg 投与の場合では、1時間後、2時間後では MLTC が高く、4時間、6時間後では TC の方が高い値を得られた。

主として呼吸器感染症 10 例について、MLTC 1 日 0.6~1.8 g 投与した処、9 例に有効であり、無効 1 例であつた。

1 日 1.8 g 投与した例では、投与 3 日目より全身倦怠、脱力感、食思不振、胃部膨満感を訴えたが、一旦休薬後、1.2 g/日に減量し再投与した処、副作用は出現せず内服可能であつた。その他には何ら副作用は認められなかつた。

### (139) Tetracycline-L-methylenelysine (Tetralysal) の基礎的、臨床的研究

(誌上発表)

加藤康道・富沢磨須美 千葉 享  
千秋 肇 小島愛司・桜庭喬匠  
松本義孝  
北大真下内科

新しい TC の誘導体である TC-L-methylenelysine (TC-ML) について以下の点を検討した。

1) ラット臓器内濃度：1 時点 3 匹宛のウイスター系ラットに TC-ML, PM-TC および TC-HCl を筋注して、30', 1, 3, 5 時間までの血中および臓器内濃度を重層法で測定した。

a) TC-ML 10 mg/kg 投与では血漿では 30' で 9, 1 時間 5, 3~8 時間では 1~2 mcg/ml, 肝および腎では 6~8 mcg/ml で、その他の臓器では 5 mcg/ml 以下である。

b) TC-ML 20 mg/kg 投与では血漿では 30' で 12.7 mcg/ml, 1 時間 8.3, 3~5 時間目 5 mcg/ml 程度で肝では 15~20, 腎 20~30, その他の臓器では 5~10 mcg/

ml 程度であつた。

c) PM-TC 20 mg/kg 投与群では血漿 30' 5.3, 1° 6.7, 3~5° 3~5 mcg/ml で肝では 6~20, 腎では 8~22 mcg/ml, 脾, 肺, 心, 筋肉, 小腸では 10~5 mcg/ml である。

d) TC-HCl (1 時点 1 匹) 20 mg/kg 投与では血漿濃度は PM-TC とほぼ同様である。しかし肝ではやや低く 2~5 mcg/ml, 腎 4~27 mcg/ml, その他の臓器では 2~5 mcg/ml で PM-TC よりやや低目であつた。

これら TC 剤の血中濃度と臓器内濃度の時間的経過はほぼ平行し、20 mg/kg 投与群では TC-ML と PM-TC では明らかな優劣を認めがたい。またいづれの場合も脳では測定限界以上の濃度を証明できなかつた。

2) 家兎の血漿濃度：体重 2~3 kg の家兎 3 匹に TC-ML 筋注後の血中濃度を重層法で測定した。30'~1° では平均 4 mcg/ml, 2~4° では 3~2.6 mcg/ml 程度であつた。

3) ヒトの血中濃度と尿中排泄：

a) 4 例の健康人に TC-ML 300 mg (2 カプセル) を空腹時経口投与した。血中濃度の平均値は 30' <1.0, 1° 1.1, 2° 1.6, 4° 4.7, 6~8° <1.5 mcg/ml で、吸収がかなりおくれる。尿中濃度は 3~8 mcg/ml で 8 時間までの尿中排泄量は平均 49.5 mg, 回収率は 16.5% である。

b) 3 例の腎障害のない臨床例に TC-ML を同様に投与した場合の平均値は 30'~1° <2.5 mcg/ml, 2° 2.2, 4° 2.4, 6~8° <2.0 で、8 時間までの尿中回収率は 5.3% であつた。いづれの場合も経口投与では血中濃度は低く、ピークの出現時間もおくれる。

c) 腎障害のない症例に TC-ML 100 mg 筋注後の血中濃度は 30' 4.0 mcg/ml, 6° 3.0, 12~18° <2.0 mcg/ml で、12 時間までの回収率は 4.2% であつた。

d) 臨床例に TC-ML 連続投与中の血中濃度を 6 例について測定した。このうち 4 例は 1 日 900 mg を pm 1°, pm 7°, am 7° に分服させた。pm 4° では平均 <1.2 mcg/ml, pm 12° 2.1, am 4° <1.5, am 12° 1.7 mcg/ml であつた。また am 7°, pm 1°, pm 7° 投与の 2 例では am 1° 1.1, am 10° 4.2, pm 2° 1.4, pm 6° 1.8, pm 10° 2.0, am 2° 3.6 mcg/ml であつた。

4) 呼吸器感染症の 8 例(急性肺炎 3, 肺炎膿症 3, 気管支拡張症 2)に TC-ML を 1 日 900 mg (3 回分服) または 100 mg 2 回筋注投与して効果をしらべた。略治 2, 有効 4, 無効 2 (気管支拡張症の 2 例) で、副作用として筋注時局所の疼痛が認められた。投与期間は最長 38 日, 最短 4 日で大部分は 10 日前後である。

(140) Tetracycline-L-methylenelysine  
(Tetralysal) 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)

Tetracycline (TC) の新誘導体 Tetracycline-L-methylenelysine (ML-TC) に関する基礎的並びに臨床的検討を行つた成績を報告する。

1. 吸収並びに排泄

ML-TC 1 回 150 mg 及び 300 mg 経口投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間目の血中濃度を, 黄色ブドウ球菌 FDA 209 P を検定菌とし, 重層法により血清について測定した。又投与後 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 時間又は 6 時間後に最高値を示し, 150 mg 投与 5 例の平均値は, 30 分後 0.07 mcg/ml, 1 時間後 0.32 mcg/ml, 2 時間後 0.80 mcg/ml, 4 時間後 1.25 mcg/ml, 6 時間後 0.84 mcg/ml を示し, 300 mg 投与 4 例の平均値は, 30 分後 0.18 mcg/ml, 1 時間後 0.24 mcg/ml, 2 時間後 1.23 mcg/ml, 4 時間後 1.94 mcg/ml, 6 時間後 1.81 mcg/ml を示した。

ML-TC 投与 6 時間までの尿中排泄量は 150 mg 投与群は 21~32.4 mg, 300 mg 投与群は 51~57.6 mg で, 尿中回収率は両群とも 14~21% 内外である。

2. 抗菌力

病巣分離ブドウ球菌 60 株に対する TC と ML-TC の抗菌力を Heart Infusion 寒天を用い, 平板希釈法により測定し, 両者の成績を比較した。

Coagulase 陽性ブ菌 40 株中 23 株 (57.5%) は, 0.3~1.25 mcg/ml の TC 及び ML-TC に感受性を示し, そのうち 19 株は ML-TC と TC に対する感受性は等しく, 4 株のみ TC によるより ML-TC により 1 段階低濃度で発育が阻止された。40 株中 17 株は 20 mcg/ml 以上の耐性を示した。

Coagulase 陰性ブ菌 20 株中 9 株 (45%) は, TC, ML-TC それぞれ 2.5 mcg/ml 以下に感受性を示すが, 10 株は 20 mcg/ml 以上, 1 株は 10 mcg/ml の耐性を示した。このうち 17 株は TC と ML-TC に対する感受性は等しく, 2 株は TC が ML-TC より 1 段階低濃度, 1 株は ML-TC が TC より 1 段階低濃度の感受性を示した。

を示した。

3. 臨床治療成績

急性咽喉炎 2 例, 急性気管支炎 1 例, 感染性気管支喘息 2 例, 肺化膿症 1 例, 胆のう炎 1 例, 急性大腸炎 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 肺癌混合感染兼腎盂腎炎兼褥創感染 1 例, 合計 10 例に ML-TC 投与を行なつた。

胆のう炎及び肺癌混合感染各 1 例には 100 mg 宛 6 時間毎の筋注を行ない, 肺化膿症及び急性大腸炎各 1 例には 1 回 300 mg 宛, 他は全て 150 mg 宛それぞれ 6 時間毎の経口投与を行なつた。

急性咽喉炎の 1 例, 急性気管支炎, 肺化膿症は ML-TC 投与により著効を収め, 急性咽喉炎の 1 例, 気管支喘息の 2 例, 肺癌混合感染では効果を収めたが不確実に終り, TC 耐性大腸菌に起因した胆のう炎は無効であつた。急性大腸炎及び急性膀胱炎は, 副作用のため投与継続不能となり, 効果判定不能であつた。

4. 副作用

急性大腸炎及び急性膀胱炎例で, 初回投与時より悪心嘔吐を来し, 1 日以上投与継続が不能となつた以外, 経口, 筋注各例とも副作用は認められなかつた。

5. 総括

ML-TC 1 回経口投与後, 4 時間又は 6 時間後に最高血中濃度を示し, 150 mg 投与群は平均 1.25 mcg/ml, 300 mg 投与群は平均 1.94 mcg/ml の最高血中濃度を示した。6 時間内の尿中回収率は 6 時間内で 14~21% である。

病巣分離ブドウ球菌の約 50% は 0.3~2.5 mcg/ml の ML-TC により発育阻止されるが, 他は 20 mcg/ml 以上の耐性菌である。

TC と ML-TC の間には *in vitro* に於ける抗菌力に大差を認めない。

10 例の諸種感染症に使用し, 著効 3 例, 有効 4 例で, TC 耐性菌による 1 例は効果を収め得なかつた。2 例は悪心嘔吐のため投与継続不能となり, 効果判定不可能に終つた。

(141) テトラサイクリン-1-メチレンリ  
ジンに関する 2, 3 の検討

(誌上発表)

北本 治・深谷 一太  
東大伝研内科

ラトサイクリン-1-メチレンリジン (ML-TC) と TC との各種細菌に対する感受性値を寒天平板を用いて倍數希釈法にて測定した。黄色ぶどう球菌 13 株, 赤痢菌 12 株, サルモネラ, 大腸菌, 腸球菌数株等に対し殆んど同

等の感受性値を示した。

薬剤を一定時間赤血球と作用させたのち、遠沈して上清の濃度測定を行うと、赤血球濃度の濃い方での薬剤の濃度の減少は ML-TC の方が TC より幾分少く、ML-TC の方が赤血球吸着性が幾分少いと思われた。またマウス肝臓を用いて不活化作用を検したところでは、2時間後にも力価の低下は全く認められず、ML-TC, TC とも不活化を全く証明しえなかつた。

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、結合率を計算したところ、ML-TC では 31~40%, TC では約 7% であつた。また MgSO<sub>4</sub> 溶液による力価低下を一定時間作用させたのち測定したところ、ML-TC は TC よりも幾分強く作用をうけ、力価低下が多かつた。

マウスに ML-TC および TC をそれぞれ約 200 mg/kg 経口投与して臓器内濃度の消長を観察すると、ML-TC の方が肝、腎、血清中濃度などにおいて TC より高い値をえたが、肺ではむしろ逆であつた。また ML-TC 投与群と TC+Benecid 投与群を比較しても、この傾向は変らなかつた。しかし ML-TC 投与群と TC+Glucosamine 投与群を比較すると、ML-TC 群では全臓器にわたつて低値を示した。また ML-TC 投与群と Oxyphenbutazone 前処置後に ML-TC 投与群を比較した実験では、前処置群でピーク値が2時間後にみられるに対し、対照群では4時間後にある相違があつたが、最高値は臓器により一定しなかつた。

健康人2例について、ML-TC と TC との Cross over による血中濃度測定では、ML-TC 投与時の方が高値を示した。また ML-TC と Oxyphenbutazone 前処置による Cross over では、前処置時に幾分低い血中濃度を示した。このときの尿中排泄量の比較では大差をみとめなかつた。

ML-TC 投与時の胆汁内濃度は 0.4~1.0 mcg/ml を示し、血中濃度をかなり下廻つた。また糞便内濃度の測定では1日 600 mg~1,200 mg 投与時に、150~600 mcg/g 程度の高値を示した。ML-TC 連日投与時に(1日 600 mg) 毎日定時に採血して測定した血中濃度は蓄積の影響もあり、1.5~4.3 mcg/ml に達した。

これらの成績はシンポジウム基礎の部において演者が担当したなかに入れられている。

## (142) 内科領域における Tetracycline-L-Methylenlysine の臨床的検討

(誌上発表)

勝 正孝・藤森 一平  
小川 順一・伊藤 周治  
川崎市立病院内科

テトラサイクリン-L-メチレンリジン(テトラリザール, TML と略)はイタリヤの Carbo Erba 社より発表された TC 製剤で、従来の TC に比して安定性が強く、水溶性も高く、血中濃度が速やかに上昇し、少量で従来の TC に匹敵する効果を挙げ得る点を特性として登場したものである。

今回我々は抗生物質学術協議会より本剤の供与を受け、内科領域の感染症に使用し、些かの知見を得たので報告する。

### 基礎的検討

#### 1) 病巣菌の感受性について

本症保存の病巣由来コアグラールゼ陽性菌 47 株について本剤並びに従来の TC, 及び他の抗生剤に対する感受性を測定した。方法は平板稀釈法による。

##### a) TML について

川崎地区の病巣由来の菌 47 株中、本剤に対する最小発育阻止濃度(MIC)は 0.78 mcg/ml のもの 19 株、0.39 mcg/ml のもの 3 株であつた。残りの 25 株は 100 或いは 100 mcg/ml 以上の MIC を示し、46.8% は耐性株であつた。

##### b) 従来の TC と TML との比較

前記の TML の MIC と、TC-HCl の MIC について比較したが、両者に全く差が認められなかつた。

##### c) 他の抗生剤の MIC

前記2者と共に PC, KM, EM, CP について菌 47 株の MIC を検討した。PC に対しては 12.5 mcg/ml 以上のものが 35 株(74.8%)で、6.25 mcg/ml のもの 3 株、0.78 mcg/ml のもの 1 株、0.2 mcg/ml のもの 8 株であつた。KM に対しては 40 株(85.1%)が 3.12 mcg/ml の MIC を示し、EM は 43 株(71.5%)が 1.56 mcg/ml で、CP には 32 株(68.5%)が 6.25 mcg/ml の MIC を示した。

#### 2) 赤痢菌の感受性について

昭和 38 年 5 月より昭和 39 年 4 月までに本院に入院した細菌性赤痢患者より検出した赤痢菌 111 株について本剤及び各種抗生剤の MIC を検討した。検出赤痢菌の種類は F. 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, vX, vY 及び Sonne 菌であるが、今回川崎地区においては Sonne

菌が多く検出された。

a) TML について

本剤の赤痢菌に対する MIC をみると、100 或いは 100 mcg/ml 以上のもの 43 株 (38.7%) で、12.5 mcg/ml のもの 2 株、6.25 mcg/ml のもの 11 株、3.12 mcg/ml のもの 33 株 (29.7%)、1.56 mcg/ml のもの 17 株、0.78 mcg/ml のもの 5 株であつた。

b) TC-HCl について

従来の TC についても MIC を測定し、本剤と比較したが、両者の MIC には差を認めず、全く同一感受性の成績を得た。

c) 他の抗生剤について

SM に対しては 100 mcg/ml 以上のものが 45 株 (40.6%)、CP に対しては 1.56 mcg/ml のもの 32 株 (28.9%)、KM に対しては 3.12 mcg/ml のもの 67 株 (60.4%) であつた。

臨床的検討

1) 一般感染症について

気管支肺炎 4 例、細菌性肺炎 1 例、原発性非定型性肺炎 2 例、肺化膿症 1 例、腺窩性アンギーナ 1 例、ワイル病 1 例、急性胆嚢炎 1 例、計 12 例に本剤を投与した。経口的に軽症例には本剤の特性に従い 1 日 600 mg を内服せしめ、重症例には 1 日 900~1,200 mg を投与し、経口摂取不能のものには筋注した。

成績：気管支肺炎、細菌性肺炎、原発性非定型性肺炎等の 7 例の肺感染症では全例に著効を認めた。即ち、投与開始後約 7 日以内に咳、喀痰、胸痛等の自覚症状は軽減し、赤沈促進も軽度となり、レ線異常陰影も軽快し、20 日後には全例が自覚症状消失し、赤沈も正常となり、レ線上肺炎像は全く消失した。

1 例の腺窩性アンギーナでは、入院時 40°C に及ぶ発熱を認めたが、投与翌日には解熱し、3 日後には扁桃の膿栓も全く消失し、著効を認めた。

昭和 35 年 3 月より頻回に再発する肺化膿症 1 例に本剤を投与し、外科的処置の併用により全治せしめ、有効であつた。症例は 20 才の男で、入院時 38~39°C に及ぶ発熱を認め、赤沈 84、レ線上左肺は全く造影されなかつた。先づフチジン酸塩 1 日 1,500 mg を投与したが全く効なく、TML 1 日 1,200 mg を投与した処、翌日より解熱の傾向を示し、3 日後には平熱となり、以後 1 日 900 mg、600 mg と漸減し、赤沈も正常値を示し、外科的処置の併用により全治した。

1 例のワイル病も本剤 1 日 1,200 mg とステロイドホルモンの併用により 1 週間後には黄疸指数が 190 より 65 に軽快し、著効を得た。

2) 細菌性赤痢について

発症者 11 例、保菌者 12 例に本剤を 1 日 600 mg を 5 日間投与した。

a) 発症者について

5 病日以内に入院した赤痢患者の中、赤痢菌陽性のもの 11 例に投与した。

検出赤痢菌は F. 2 b, 4 a, vX 及び Sonne 菌である。

成績：投与開始後下痢回数が正常化するに要した日数は平均 2.4 日で、便性状の回復日数は 5.4 日であり、排菌停止に要した日数は 2.5 日であつた。また再排菌は 1 例も認められなかつた。

b) 保菌者について

12 例の保菌者について排菌効果を検討した。検出赤痢菌は F. 1 b, 2 a, 3 a, vX 及び Sonne 菌である。

成績：10 例は有効で、投与開始後排菌停止迄に要した日数は 2.5 日であつた。併し 2 例は本剤投与にも拘らず全く排菌停止せず、止むなく他剤に変更した。

結 語

以上我々は病巣由来コアグラエゼ陽性菌 47 株及び赤痢菌 111 株について、TML、従来の TC-HCl 及び他の抗生剤について MIC を測定し、また一般感染症 12 例及び細菌性赤痢 33 例に本剤を投与し、次の如き結果を得た。

1) 病巣由来の菌は本剤に対して 53.2% が感受性であり、赤痢菌は 61.3% が感受性であつた。

2) MIC は従来の TC と本剤とは全く同一であつた。

3) 一般感染症 12 例に本剤を投与し、殊に肺感染症では全例著効或いは有効であつた。

4) 細菌性赤痢 33 例では排菌停止日数が 2.5 日であり、31 例に有効であつた。

以上の成績よりテトラサイクリン-L-メチレンリジンは従来の TC とほぼ匹敵する効果を示し、遜色のない抗生剤であると思われる。なお筋注例では注射部位に激しい疼痛を訴え、筋注を拒否する症例のあつたことを附記し、この点の改良を望むものである。

## (143) Tetracycline-L-Methylenelysine の使用知見

(誌 上 発 表)

三方一沢・長谷川弥人・本間光夫  
富岡 一・中山昇二・武田 宏  
鳥 飼 勝 隆  
慶大三方内科

Tetracycline-L-methylenelysine は従来のテトラサイクリン製剤に比して、水に対する高い溶解度、生理的 pH 内での非凝集性を特徴としており、血液、組織液中

で安定であるばかりでなく、経口的投与によつても高い血中濃度がえられるといわれている。

そこで今回、我々は本剤について基礎的、臨床的に若干の検討を加える機会をえたのでここに報告する。

血中濃度は胆道感染症3例、急性肺炎1例、健康者2例について、150 mg 錠を経口投与して測定した。測定法は Cook 株を用いて、鳥居による重層法で行なつた。その結果、初回投与例では1時間後には0.24~1.0 mcg/ml、2時間後には1.25~2.5 mcg/ml、4時間後には0.57~2.2 mcg/ml の値がえられ、2~4時間後に最高濃度に達した。一方、150 mg 錠を6時間毎に継続投与した際には、少数例ではあるが、投与後2~4時間では2.6~3.2 mcg/ml と比較的高値が認められた。

一方、食後30分に投与した例では、投与後2時間では、猶、測定不能の域にとどまつており、4時間後に初めて1.1~1.6 mcg/ml の値をえた。前記食前投与例と比較して、一応食事の影響が伺われたが、今後、更に症例を重ねて結論を下したいと考えている。

次いで臨床効果について検討を加えてみた。症例は本院入院中の胆道感染5例、急性肺炎2例の計7例で、150 mg を6時間毎(1日600 mg)経口投与して観察した。その結果、胆道感染例では1例が著効、3例が有効、1例が無効、亦肺炎例では2例とも著効を示し、対象の選択如何によつては本剤に極めて優れた臨床効果が期待出来ることを知つた。

即ち、胆道感染症の著効例(41才、女)は右季肋部痛と黄疸を主訴として入院し、白血球数13,100/mm<sup>3</sup>、赤沈値(1時間値)94 mm で、胆汁中より *Klebsiella* が培養された。本剤を8日間投与(総量4,500 mg)したところ、自覚症状の好転、白血球4,800/mm<sup>3</sup>、赤沈値41 mm となり、胆汁中の *Klebsiella* も消失した。

有効例3例(56才、55才、48才の女)では、6日~19日間の投与により、いずれも右季肋部の圧痛が軽快し、胆汁中の *Klebsiella* が消失している。然し、33才女の1例は9日間投与後も右季肋部痛と微熱が持続したが、胆汁中より検出された *Klebsiella* が TC に耐性を示したことにその原因を求めめる様に思われた。

他方、急性肺炎の2例(58才女、73才男)は投与後2~3日で下熱をみ、理学的所見、咳嗽発作、好中球増多等に著しい改善が認められて、ともに著効を示した。

副作用に関しては胆道感染例の1例で胸やけを認めた以外には、胃腸障害、発疹、発熱等はみられなかつた。然し、筋注例では局部痛がみられるようである。

以上の如く、本剤は血中濃度、並びに臨床効果の上で、我々の検討した範囲内では、かなり優れた成績を示

し、今後、本剤に対して充分期待しえるものと考えられた。

#### (144) テトラサイクリン-L-メチレンリジン(テトラジザール)の臨床使用成績について

(誌上発表)

山村雄一・螺良英郎・平尾文男  
大阪大学山村内科

Tetracycline-L-methylenlysine (Tetralysal) の臨床使用成績について報告する。

投与を行なつた対称は阪大山村内科外来入院患者及び大阪福泉園療養所入院の計15例である。その内訳は急性肺炎1例、膿胸1例、皮下膿瘍1例、リウマチ熱1例、気管支拡張症10例、肺化膿症1例である。皮下膿瘍の1例をのぞいてすべて Tetralysal 150 mg、6時間毎1日4回600 mg の内服を行ない、1例は1日200 mg の筋注によつた。

著効をみた1例は10例中1例の気管支拡張症例であつて左肺結核切除後生じたもので永い間典型的な膿性喀痰、咳嗽発作に各種抗生物質投与を試みてはいたが著しい効果のみならず、本剤内服21日間をつづけ、使用開始4日目から全く咳・痰消失して従来にない効果を与えている。その他の気管支拡張症9例中6例は有効、3例はやや有効であつた。起炎菌が正常細菌叢に属するものが多く、細菌学的検索も起炎菌の消失という点で難点があるが、それまでの抗生物質療法の効果との比較から判定してかかる成績をえた。肺結核に混合感染した肺化膿症の1例は50日間の内服をつづけ下熱、咳・痰の改善など有効であつた。また急性肺炎の1例も  $\alpha$ -hemolytic streptococci しか証明しえなかつたが有効と判じた。肺癌切除後に生じた細菌性膿胸には39°C に及ぶ発熱が一旦下熱有効であつたが再発をみている。リウマチ熱の1例は急性期に服用せしめ自覚症の改善、血清学的検査成績の改善をみて有効であつた。

筋注を行なつた1例は外傷から背腹部に皮下膿瘍を形成したもので、他の抗生剤が無効で本剤筋注によつて一時有効、後には外科的切開排膿によつて全治しえた。

以上 Tetralysal の内服、筋注の成績をふりかえつて、従来の薬剤との効果を比較して決して劣らない効果のみをみている。且つ150 mg 内服によつて殆んど胃腸障害などの副作用をみていない点から新しいテトラサイクリン剤として汎用に値する効果をもつものと判じてよいであろう。

(145) Tetracycline-L-Methylenelysine  
の感染症に対する応用

(誌上発表)

中川圭一・庄司文久  
小西泰・栗塚一男  
東京共済病院内科

TC (テトラサイクリン) の新しい誘導体 Tetralysal (Tetracycline-L-methylenelysine) を内科領域の感染症 14 例に用い 10 例に有効、無効 4 例であった。疾患別にみると肺炎 4 例、慢性気管支炎 1 例、肺化膿症 3 例、腎盂腎炎 3 例、敗血症 1 例、急性胆のう炎 1 例、結核性膿胸 1 例であり、無効例は急性胆のう炎 1 例、肺化膿症 2 例、慢性気管支炎 1 例であった。

投与法は 300 mg (2 錠) 宛 1 日 3~4 回経口投与し、1 例のみ 1 回 100 mg 宛 1 日 3 回の筋注を行なった。

分離菌としては  $\alpha$ -Streptococcus 8 株、E. coli 4 株、黄ブ菌 1 株が検出されたが、E. coli の 1 株が TC 耐性であった外はすべて TC 感性であった。TC 耐性の E. coli は 1 例の腎盂腎炎から分離されたが、本例は Tetralysal 投与により体温下降し臨床的には改善したが細菌学的には改善しなかった。また結核性膿胸の 1 例は急性にはじまり、高熱、白血球増多 20,000 以上に及び混合感染を思わせたが膿汁からは一般細菌は分離できなかった。本例に筋注、局所注入の方法で本剤を投与し有効であったが、筋注は局所の疼痛、硬結を起し、内 1 カ所には 3 回以上の注射は不能であった。

無効であった肺化膿症は 2 例で、1 例は肺癌、他の 1 例は気管支拡張症を合併し、他の抗生物質のいずれにも反応しがたい症例であった。

次に Tetralysal 300 mg 経口投与時の血中濃度を 5 例について測定 (209 P による重層法) したが、その平均値は 1 時間後 1.84 mcg/ml、2 時間後 2.94 mcg/ml、3 時間後 3.44 mcg/ml、6 時間後 3.06 mcg/ml、8 時間後 2.54 mcg/ml であった。また 1 例について 8 時間までの尿中排泄率を測定したところ 10.6% であった。

以上の成績から Tetralysal は従来の TC 剤と同様 TC 適応症に用いて十分有効な結果を得られるものと思うが、筋注はその副作用のため長期間の投与は無理であろう。

(146) Tetracycline-L-methylenelysine  
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

Tetracycline の新誘導体 Tetracycline-L Methylenelysine (Tetralysal) について、血中濃度、ブドウ球菌、肺炎球菌に対する感受性、臨床効果に対する多少の知見を得たので報告する。

本剤 100 mg 1 回筋注、150 mg、250 mg 1 回経口投与の血中濃度を筋注群、経口投与群とも健常成人 5 例を対象に測定した。測定は鳥居川上氏重層法により、溶連菌を用いて行なった。

100 mg 1 回筋注時の平均値は 30 分 0.57、1 時間 0.40、2 時間 0.33、4 時間 0.21、6 時間 0.15 mcg/ml で Pyrrolidinomethyl TC 135 mg 1 回筋注時と比較してやや高く、持続も長い傾向がみられた。

また本剤 150 mg 1 回経口投与時の血中濃度 (5 例平均) は 1 時間 0.31、2 時間 0.84、4 時間 0.98、6 時間 0.69 で、250 mg 1 回経口投与時は 1 時間 0.63、2 時間 1.20、4 時間 1.28、6 時間 0.99 mcg/ml となり、本剤 150 mg、Achromycin V 250 mg、本剤 250 mg 1 回経口投与の順に血中濃度が高く、本剤においてより吸収が良好のごとき傾向がうかがわれる。

以上の成績から本剤は従来の Tetracycline 剤と比較して筋注、経口投与とも高い血中濃度を得られるが、Pyrrolidinomethyl TC、Achromycin V と等量の投与量のみでこの傾向がみられ、血中濃度に関しては期待した程の成績は得られなかった。

次にブドウ球菌、肺炎球菌に対する本剤の感受性を平板稀釈法にて測定すると、従来の塩酸 TC とほぼ同程度の成績を得ている。

最後に呼吸器系感染症 2 例および尿路感染症 2 例に対する本剤の臨床効果は、全例に有効の成績を得、いずれも 1 日 600 mg 経口投与を 7 日~14 日間持続している。

なお本剤の副作用としては、筋注例において、注射後 5~10 分より、局所に激しい疼痛を覚え、この疼痛は約 8 時間持続、硬結を残す症例も認められたので、筋注での継続治療は困難と考えられる。経口投与ではみるべき副作用は認められなかった。