

(147) 小児科領域に於ける Tetralysal
の臨床的検討

(誌 上 発 表)

佐 藤 肇・大 石 久

岡 秀・中 沢 進

都立荏原病院小児科, 昭和大学小児科

新 井 蔵 吉

昭和大学中央検査所

神 田 修 次・松 島 幸 雄

馬込中央病院

Tetracycline の L-methyl lysine 製剤 Tetralysal の内服及び筋注を中心としての小児科領域に於ける臨床的検討を行ない, 以下の結果を収めることが出来た。

尚, 今回使用した内服剤は 150 mg 入の Cap, 筋注は 1 Vial 100 mg 含有のものであり, 添付された 0.5% キシロカイン含有の溶解液 2.0 cc で溶解し, いずれも臀筋内に筋注した。

1) 内服後の小児血中濃度の消長

血中濃度の測定は溶血性黄色葡萄菌 209 株を標示菌とする重層法に従った。

(150 mg 投与の成績)

学童 3 名の平均値 1 時間 1.33, 3 時間 2.14, 6 時間 1.43 mcg/ml。

(300 mg 投与の成績)

学童 3 名の平均値 1 時間 2.66, 3 時間 3.5, 6 時間 2.6 mcg/ml。

2) 筋注後の小児血中濃度の消長

100 mg 筋注後の学童 4 名の平均値であるが, 30 分 6.85, 1 時間 3.65, 3 時間 2.89, 6 時間 2.35, 12 時間 1.05 mcg/ml であり, 成人 2 名に同量を筋注した場合の血中濃度の平均値は 30 分 5.05, 1 時間 3.2, 3 時間 2.9, 6 時間 1.8, 12 時間 0.5 mcg/ml であった。

以上の血中濃度を筋注用 Oxytetracycline 同量注射後の血中濃度と比較した場合, peak (30 分値) では Tetralysal の方が高かったが, 1~12 時間値では Oxytetracycline 群の方が僅かに高い結果であった。

3) 治療成績

イ) 内服による成績

主として学童期の急性感染症 8 種類, 計 32 例の治療成績であるが, 1 cap (150 mg) 1 日 2~4 回, 1 日量 300~600 mg (2 例のみ 900 mg), 投与日数 2~7 日, 投与総量 900~6,300 mg となつてゐるが, 臨床経過からみて 25 例に著効, 7 例に有効な結果を得ている。

尚, 全例に特記すべき胃腸障害症状の出現をみていな

い。

ロ) 筋注による成績

症例は 6 疾患 23 例であり, 内服の困難な乳, 幼児症例が大半を占めている。

1 回の筋注量は大半 100 mg (1 Vial), 大半 1 日 1 回 (5 例のみ 1 日 2 回), 注射日数 2~7 日, 使用総量 200~1,000 mg (2~10 Vial), 臨床的な治療成績からでは著効 19 例, 有効 4 例となつてゐる。

尚, 起因菌の Tetracycline に対する感性態度と本剤による治療効果とは必ずしも一致せず, TC 低感性の検査成績の場合でも, 本剤が有効であつたと思われる症例が経験された。

(148) 小児科領域に於ける Tetralysal
の臨床的検討について

(誌 上 発 表)

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊

竹下尚徳・木田盈四郎・時松 昭

東大分院小児科

感冒患児の咽頭より分離した Coagulase 陽性葡萄菌 63 株と黄色葡萄菌 209 P 1 株の 64 株について, Tetralysal に対する感受性を plate 法で測定した。MIC は ≤ 0.1 mcg/ml のもの 3 株 (4.7%), 0.2 mcg/ml 29 株 (45.3%), 0.39 mcg/ml 9 株 (14.1%), 0.78 mcg/ml 5 株 (7.8%), 1.56 mcg/ml 2 株 (3.1%), 3.13 mcg/ml 1 株 (1.6%); 25.0 mcg/ml 2 株 (3.1%), ≥ 50.0 mcg/ml 13 株 (20.3%) となり, 感性和耐性の所に 2 つの peak を作る感受性分布を示した。これは, 従来の TC 剤に対する感受性分布とはほぼ同一と考えられる。

血中濃度は, 経口剤, 筋注剤ともそれぞれ 3 例の小児について行なつてゐる。経口剤の投与量は 7.5 mg/kg を 1 回早朝空腹時に投与している。血中への移行は, 1 時間で 0.89 mcg/ml, 2 時間で 1.11 mcg/ml の peak をつくり, 4 時間で 0.70 mcg/ml, 6 時間で 0.46 mcg/ml, 8 時間で 0.27 mcg/ml となり, 毎 6 時間毎の投与では, Tetralysal の蓄積が期待される。

筋注は 4 mg/kg を 1 回筋注している。Peak は筋注後 30 分にあり, 1.52 mcg/ml となり, 1 時間で 0.92 mcg/ml, 2 時間で 0.96 mcg/ml, 4 時間で 0.61 mcg/ml, 6 時間で 0.52 mcg/ml, 8 時間で 0.51 mcg/ml, 12 時間で 0.27 mcg/ml となり, これも, 12 時間毎の筋注では蓄積があるように考えられる。

Tetralysal の尿中排泄は, 経口剤の小児 3 と, 筋注剤を使用した 1 例についてしらべてゐる。経口剤は, 投与後 2 時間で 2.5% の Tetralysal が排泄され, 4 時間

で 2.9%, 6 時間で 2.9%, 8 時間で 1.8%, 8 時間迄の合計 9.8% となり, 尿中への排泄は, 意外と少ない。

筋注剤でも, 2 時間迄で 2.5%, 4 時間で 3.0%, 6 時間で 6.0%, 8 時間で 3.5%, 8 時間迄の合計は 15.0% となり, これも, 尿中への排泄率は, かなり少い結果が出た。

血中濃度から考えると, 連続投与による蓄積作用も考えて, 小児では 1 日 15 mg/kg を 1 日 4 回に分けての投与方法で, 充分臨床効果は期待出来る。

筋注剤も 1 日 8 mg/kg を 2 回に分けて投与することで, 充分であると考えられるが, 筋注剤については, 副作用の項でも述べるが, 注射後の疼痛が長く続き, 小児に使用することは, 適当とは思われない。

Tetralysal の臨床使用成績について, 効果を判定出来たものは経口剤で 46 例ある。

Tetralysal の使用量は乳児で 15 mg/kg, 幼児・学童 10 mg/kg とし, 1 日 4 回に分けて, 毎食前及び就寝前に内服させている。

効果の判定基準は, 主症状が, 薬剤投与後 24 時間で消失するものを著効, 72 時間で消失するものを有効, 72 時間後も尚消失しないものを無効と判定した。又, 患部からの病原性細菌の検出につとめ, これと臨床的效果との関係についてもしらべた。

急性咽喉炎 15 例では有効 11 例, 無効 4 例, 急性扁桃炎 4 例では 4 例とも有効, 急性気管支炎 23 例では 14 例有効, 9 例無効, 急性化膿性頸部淋巴腺炎の 1 例は有効, 膿皮症の 2 例も有効, 急性消化不良症の 1 例も有効である。合計 46 例中 33 例が有効となり, 有効率は 71.8% となる。

検出された病原性との関係では, 溶連菌を検出した 4 例では 2 例が無効であつた。最近 TC 剤耐性の溶連菌の出現が報告されているが, それとの関係はしらべていない。

Coagulase 陽性菌では 19 例中 14 例に有効となり, TC 剤の菌に対する感受性試験とほぼ平行する。インフルエンザ菌, 肺炎球菌が検出されたそれぞれの 2 例では有効である。

副作用としては, 嘔吐が 3 例, 食不振が 3 例あつたが, 重篤なものではなく, いづれも薬剤投与終了後, 軽快している。然し, 乳炎や幼児にのませる場合, 量の関係から, カプセルをこわして, 粉末でのませなければならず, 小児用の製剤としては, 一考を要すると考える。

筋注については 10 例使用し, 経口剤と同様な効果判定基準で, 8 例が有効であつた。然し, 注射後の疼痛がかなり強く, しかも長く続き, 小児に使用することは不適當であると考えられる。

以上, Tetralysal は, Coagulase 陽性菌に対する感受性は, 従来の TC 剤とほぼ同様であること, 投与量は, 従来の TC 剤より少量で, 有効血中濃度に達すること, 経口剤は, 臨床的に使用出来ることを報告した。

(149) Tetracycline-L-Methylenelysine の基礎的, 臨床的検討

(誌 上 発 表)

前田外喜男・石引久弥・大井博之

恒 川 陽・中村 泰夫

慶応義塾大学医学部外科学教室

我々は tetracycline の新しい誘導体である tetracycline-L-methylenelysine (Tetralysal) の経口及び筋肉内投与について, 基礎的及び臨床的知見を得たので報告する。

1) 血中濃度: 溶連菌 COOK 株を用いた鳥居氏重層法により, 成人 3 例についてそれぞれ本剤 300 mg, 150 mg を経口投与及び 100 mg を筋肉内投与後 30 分, 1, 3, 6, 12, 24 時間値を測定した。300 mg, 150 mg 経口投与では各々 1 例が 30 分後血中に出現しているが, 他の 2 例は出現せず, 300 mg 群では 1 時間後 0.30, 3 時間後 1.35~2.10 mcg/cc, 6 時間値 1.50~2.90 mcg/cc でピークに達し以下漸減して 12 時間値 0.66~1.7 mcg/cc, 24 時間以後は測定不能となつた。150 mg 群では 1 時間後 0.20~1.00 mcg/cc, 3 時間値 0.63~1.65 mcg/cc 以後漸増し, 6 時間後 0.90~1.70 mcg/cc と最高値を示し, 12 時間値 0.63~0.89 mcg/cc と減少して, 24 時間後測定不能となつた。100 mg 筋肉内投与群では 30 分後 2.90~4.00 mcg/cc とピークを示し, 1 時間後 2.45~3.80 mcg/cc, 3 時間後 1.60~1.90 mcg/cc と最高値の 1/2 を示し, 6 時間後 0.93~1.90 mcg/cc となり, 以後漸減し, 12 時間後 0.64~0.72 mcg/cc を示して 24 時間後測定不能となつた。

2) 病巣由来の黄色ブドウ菌の tetracycline (以下, TC) に対する感受性: 我々は過去 11 年間にわたり TC の感受性の推移を寒天平板希釈法で追求しているがその耐性率は 7 年前の 3.4% に比較して最近 2~3 年は 35~50% と急増し, 感受性分布は 2 峰性を示し高度耐性株の多いことが注目された。

3) 臨床効果: 慶大外科外来及び入院患者の各種感染症 37 例に対し, Tetralysal の経口投与及び筋肉の投与を行なつた。投口的に 150 mg 6 時間毎, 炎症範囲の広範なものや重篤なものには 300 mg と 150 mg を交互 6 時間毎に投与した。筋注は 100 mg 12 時間毎に行なつた。臨床症状の改善を見たものを有効, 不変ないし増悪

したものを無効とすると、有効 29 例、無効 8 例で 78.4 % の有効率を得た。

4) 副作用：1 例で内服 1 時間後、軽度の上腹部痛を認め、他の 1 例では内服後心窩部痛、食欲不振、嘔気等が認められたが、いずれも一過性で、特に投薬を中止する必要も認めなかった。筋肉内投与例では血中濃度測定例及び臨床例の全例に、注射時及び注射後、注射局所に圧迫感、灼熱感を伴う激しい疼痛が認められたが、いずれも 1 時間以内に消失した。硬結、発赤、腫脹等は見られず、全身的なアレルギー様反応も皆無であった。

5) 総括及び考按：本剤の抗菌力は従来の TC とほぼ同一であると云われ、臨床的にも種々の感染症に経口投与及び筋肉内投与で、良好な成績を得たことが報告されている。本剤の特徴は従来の TC に較べて高い水溶性を示すため投与時の体内吸収能率については良好で投与量が少量でも効果があると思われる。病原性細菌の TC に対する感受性分布を見ると 105 株中 64 株が 1.56 mcg/cc で発育を阻止され、約 30 % の株は 100 mcg/cc 以上の高度耐性株が存在する状況と血中濃度の点から 70 % 前後の有効率は当然と考えられる。副作用に関しては内服例においては軽度の胃腸障害が稀に認められると云われている。我々も 2 例において上腹部痛、嘔気等の胃腸障害を経験したが投与を中止する程でなかった。筋肉内投与では注射時及び注射後の局所の激しい疼痛が全例に認められたので製剤の改良が望まれる。

(150) 外科領域における Tetracycline-L-methylenelysine (Tetralysal) の試用成績

(誌 上 発 表)

田中公一郎・酒井克治・奥山宣夫

岡 本 源 八・金 子 弘

大阪市立大学医学部第 2 外科学教室

(主任：白羽弥右衛門教授)

テトラサイクリン系抗生物質は、その抗菌スペクトラムがきわめてひろく、今なお種々の感染症に対してひろく用いられている。

Tetracycline-L-methylenelysine (以下、Tetralysal) は、イタリー Erba 社で合成された新しいテトラサイクリン誘導体である。これは、従来のテトラサイクリンに比較すると、水に対する溶解度がきわめて大きく、血液や組織液中で安定なので、経口投与したのちすみやかに高い血中濃度を示し、しかも、胃腸障害などの副作用をおこすこともすくないといわれている。

われわれは、まず、Tetralysal および塩酸テトラサイクリン 150 mg を経口投与後の血中濃度を *Bacillus cereus* を検定用菌とする鳥居重層法によつて測定した。すなわち、早朝空腹時の健康成人 6 人を対象とし、両剤について cross over test を行なつた。Tetralysal の血中濃度の平均値は、1 時間値 0.51 mcg/ml、2 時間値 1.04 mcg/ml、3 時間値 1.36 mcg/ml、6 時間値は 1.06 mcg/ml で、12 時間後においてもなお 0.37 mcg/ml の血中薬剤が証明された。これに対して、塩酸テトラサイクリン 150 mg を 1 回内服後の血中濃度平均値は、1 時間値 0.42 mcg/ml、2 時間値 0.95 mcg/ml、3 時間値 1.25 mcg/ml、6 時間値 0.75 mcg/ml で、12 時間値は 0.30 mcg/ml であつて、Tetralysal の方がやや高い血中濃度を示した。

また、成人 1 例に対して Tetralysal 150 mg を 6 時間毎に反復経口投与して、血中濃度を測定したところ、投与開始 18 時間以後の血中濃度はつねに 2.0~2.5 mcg/ml の値を示した。なお、本例には投与開始後 36 時間目で投与をうち切つたが、48 時間後の血中濃度は 0.66 mcg/ml であつた。すなわち、Tetralysal を臨床上に応用するにあつては、Tetralysal 150 mg カプセルを 6 時間毎に経口投与すれば、有効血中濃度を維持できるものと考えられる。

さらに、種々の外科的感染症に対して Tetralysal を投与して治療実験をこころみた。Tetralysal 1 回 150 mg、6 時間毎、1 日量 600 mg を経口的に投与し、Tetralysal の臨床効果の判定には、Tetralysal 投与開始後 5 日以内に解熱、排膿の減少または炎症々状の軽快したものを有効と判定し、炎症々状が変化しないか、または増悪したものを無効と判定した。Tetralysal 使用症例 22 例のうち有効と判定されたもの 19 例で、他の 3 例は無効と判定された。

なお、22 の臨床例のうち、1 例において副作用と思われる症状がみられた。すなわち、Tetralysal の内服後軽度の上腹部膨満感を訴えたものがあり、本例では治療開始後 3 日目に薬剤の投与を中止した。しかし、嘔吐、下痢、腹痛およびその他の副作用を示したものはみられなかった。

Tetralysal は高い血中濃度を長時間持長し、経口投与後の副作用もすくなく、従来のテトラサイクリン系薬剤にくらべて、すぐれた臨床効果を期待できる抗生剤であると考えられる。

(151) Tetracycline-L-Methylenelysine (ML-TC) の臨床使用例に就いて

(誌 上 発 表)

石 山 俊 次・坂 部 孝・潮 沙 都 也
岸 岡 万 喜 男・古 橋 雅 一・城 野 鐘 晃
高 橋 右 一・長 崎 祥 祐・川 上 郁
西 岡 伸 也・中 山 一 誠
日本大学医学部第3外科教室

治療対象となつたものは、表在性感染症 12 例、化膿性骨髄炎 1 例、腹腔内膿瘍 1 例、関節ロイマチス 1 例、計 15 例である。表在性感染症 12 例の中、*Staphylococcus aureus* によるもの 8 例、不検出 4 例であり、これらに対し ML-TC を経口的に成人 1 回、150 mg、1 日 4 回、計 600 mg の投与を行なつた。投与期間は骨性癰疽の 12 日間が最高で、平均 5 日間であつた。左右膝関節及び足関節の水腫を伴う関節ロイマチスでは、投与開始後、24 時間にて下熱、著効を認めた。術後腹腔内膿瘍に於ては、局所使用 100 mg、12 時間毎計 600 mg で分泌物減少及び下熱を認めた。

投与法は局所使用の 1 例を除き他は全て経口的に投与したが、消化管障害及び、アレルギー様反応を始め副作用と認むべきものは全く経験しなかつた。

病巣より分離した、ブ菌 35 株の本剤と、Tetracycline-HCl とに完全な交叉耐性の関係を示した。

Sarcina lutea, *Bacillus cereus* 及び *Staphylococcus aureus* 209 P 株を Test organism として、普通寒天培地、及び Penassay agar (pH 6, 7, 8) を基層に用い血中濃度測定を試みた。まず菌量 10^5 及び 10^6 で標準曲線の作製を試みたが 5 mcg/ml 以下の濃度の測定は不成功であつた。

(152) 外科領域に於ける Tetracycline-L-Methylenelysine (Tetralysal) の使用経験

(誌 上 発 表)

柴 田 清 人・由 良 二 郎・田 中 幸 男
花 井 卓 雅・斎 藤 道 夫
名古屋市立大学医学部第1外科科学教室
(主任：柴田清人教授)

Tetralysal は Tetracycline の誘導体で TC と必須アミノ酸の 1 つである L-リジンとを作用合成したものであり、従来の TC 製剤に比較して易水溶性で血液、組

織液中でも安定度高く拡散吸収も極めて速かであるという。今回我々は Tetralysal を各種外科的感染症に使用し、又併せてその血中濃度、尿中排泄量、病原性ブドウ球菌に対する感受性成績を得たので報告する。

実 験 成 績

I 臨床使用成績

急性化膿性骨髄炎、血栓性静脈炎、面疔、感染性粉瘤、背部癰、虫垂炎性腫瘍術後、急性化膿性乳腺炎など計 18 例に使用して有効 5 例、無効 9 例、不明 4 例の余り良好ならざる臨床成績である。

投与方法は内服では 1 回量 150~450 mg を 1 日 3 回~4 回投与し、筋注では 1 回量 100 mg を朝夕 2 回投与した。

副 作 用

内服例では 17 例中 1 例も胃腸症状など訴えず、筋注例では注射部位の疼痛、硬結を訴えた。

症例 1 盲腸周囲膿瘍 51 歳♀

約 2 月前より右下腹部に腫瘤を認め圧痛あり。腫瘤は次第に腫大し食思不振、浮腫、全身倦怠感を来し 2 週間前より悪心、嘔吐あり。1 日前より下腹部に疼痛あり CM 3 錠服用する。発熱 37.6°C。入院翌日虫垂切除術施行し膿汁の培養にて PC, TC, CM, EM, SM 感受性グラム陽性球菌である。入院当日より Tetralysal 1 回 100 mg を 1 日 2 回 11 日間投与した。術後体温上昇なくドレーンよりの膿汁流出減少し 19 日目退院した。

症例 2 右手感染性挫創 46 歳♀

作業中ローラに右手を巻込まれ右示指中指環指に挫創受く。創傷処置後 Ilosone 800 mg 内服 2 日間投与したが体温上昇、腫脹を来し 3 日後より PRM-TC 250 mg 静注 4 日間受けたが、創より膿汁流出となる。そこで ML-TC 6 g/日 4 日間投与にて膿汁流出はなくなつた。

II 血 中 濃 度

ML-TC 150 mg 内服時 3 例平均の血中濃度は 1 時間値 0.3 mcg/cc、3 時間後に Peak の 0.8 mcg/cc、6~12 時間後に 0.4~0.2 mcg/cc と下降する。

ML-TC 300 mg 内服時 4 例平均の血中濃度は 1 時間値 0.8 mcg/cc、3 時間後に Peak の 1.1 mcg/cc、6~12 時間後に 0.7~0.4 mcg/cc と下降する。

ML-TC 450 mg 内服時 2 例平均の血中濃度は 1 時間値 1.9 mcg/cc、3 時間後に Peak の 3.0 mcg/cc、6~12 時間後に 0.7~0.4 mcg/cc と下降する。

Achromycin 300 mg 内服時 2 例平均の血中濃度と比較した所、1 時間値に 2.2 mcg/cc、3 時間後に 1.5 mcg/cc、6 時間後にも 1.2 mcg/cc となり、ML-TC 300 mg 内服時より高い血中濃度の持続を認める。

ML-TC 300 mg の 6 時間毎連続投与時血中濃度を測

定したが、9時間値 0.9 mcg/cc, 12時間後に 0.7 mcg/cc であり連続投与による高い血中濃度の持続を認めなかつた。

ML-TC 100 mg 筋注時 3 例平均の血中濃度は 30 分値に Peak の 2.0 mcg/cc, 1時間後に 1.1 mcg/cc, 3～6 時間後には 1.0 mcg/cc と下降する。

Ⅲ 尿中排泄量

ML-TC 150 mg 内服時 2 例の 24 時間の尿中排泄量を測定した。

外鼠径ヘルニア患者 (24 才, ♂) では、総排泄量 18 mg 即ち排泄率 12% であり、その 98% が 6～24 時間に排泄された。胆道癌患者 (36 才, ♂) では総排泄量 6.4 mg 即ち排泄率 4% と低い排泄量である。

Ⅳ 病原性ブドウ球菌に対する感受性成績

教室保存の寺島株 (401) に対する最小発育阻止濃度は 0.4 mcg/cc であり、敗血症、膿胸、骨髄炎など外科的感染症分離ブ菌 59 株に対する感受性成績は 3.0 mcg/cc 以上を耐性として 43 株即ち 74% が耐性を得ている。即ち 100 mcg/cc 以上の高度耐生菌は 38% を占めている。

TC の年次別耐性率推移をみると、昭和 35 年～39 年度でそれぞれ 51, 55, 74, 76, 60% である。

考 按

TC 系新抗生剤の ML-TC は外科的感染症の起炎菌たるブドウ球菌に対し耐性度も著明であり、150～300 mg の内服ではそれほど高い血中濃度も得られないので重症感染症の治療には注射投与との併用が望まれる。

結 語

1) ML-TC 300 mg 内服時血中濃度は 1, 3 時間後にそれぞれ 0.8, 1.1 mcg/cc であり、450 mg 内服時には 1, 3 時間後にそれぞれ 1.0, 3.0 mcg/cc である。

2) 尿中排泄量 (1 日) は ML-TC 150 mg 内服時に 12% の排泄率である。

3) 病原性ブドウ球菌 59 株に対する感受性成績は 74% の耐性度である。

4) 外科的感染症 18 例に使用して有効 5 例, 無効 9 例, 有効率 28% である。

(153) Tetracycline-L-methylenelysine (Tetralysal) の産婦人科領域における検討

(誌 上 発 表)

張 南 薫・砂 田 裕 和

野 原 俊 一・張 志 明

昭和大学医学部産科婦人科学教室

Tetracycline-L-methylenelysine について検討し、次

の結果を得た。

血中濃度、臓器内濃度等は、溶連菌 COOK 株使用、重層法により行なつた。

1. 血 中 濃 度

成人女子 5 例について、本剤 (ML-TC) を早朝空腹時 1 カプセル (150 mg) 1 回経口投与し、血中濃度を測定した。その平均値は、1時間値 0.4775 mcg/ml, 3時間値 1.948 mcg/ml, 6時間値 1.646 mcg/ml, 8時間値 0.666 mcg/ml, 12時間値 0.26 mcg/ml, 24時間値 0 であつた。

成人女子 3 例について 300 mg (2 カプセル) 1 回経口投与の場合の血中濃度はいずれの時間値も 150 mg 投与例より高く、平均 1時間値 0.69 mcg/ml, 3時間値 2.27 mcg/ml, 6時間値 1.25 mcg/ml であつた。

筋注製剤については 3 例について Cross over 法により、ML-TC 及び TC·HCl を各 1 回 100 mg 筋注して血中濃度を測定比較した。その平均値は ML-TC 1時間値 2.643 mcg/ml, 3時間値 2.40 mcg/ml, 6時間値 1.973 mcg/ml, 12時間値 1.23 mcg/ml であり、TC·HCl 1時間値 2.75 mcg/ml, 3時間値 2.38 mcg/ml, 6時間値 1.896 mcg/ml, 12時間値 1.12 mcg/ml であつた。

2. 母乳中濃度

ML-TC 1 回 150 mg 経口投与後の母乳中濃度は 2 例平均 1時間値 0, 3時間値 1.08 mcg/ml, 6時間値 2.03 mcg/ml, 8時間値 0 であつた。

3. 臓器内濃度

体重約 100 g のラットを用い、100 mg/kg の ML-TC 及び TC·HCl を各々カニューレで経口投与し、1, 3, 6 時間後に放血致死させ、ホモゲナイザーで各臓器の 2 倍稀釈組織乳剤を作り、溶連菌 COOK 株使用重層法により TC 力価を測定した。実験は 3 回行ない平均値を出したが臓器内濃度は肝において最も高く、次で腎、血清、肺、脾の順に高く、筋肉内には検出されなかつた。

TC·HCl と ML-TC を比較するとその差は一樣でなく、特徴的差異は見出せなかつた。

4. 臨 床 成 績

ML-TC を、尿路感染症 20 例、骨盤内感染症 11 例、乳腺炎 3 例に使用した。尿路感染症からは、大腸菌属 13 株、*Krebsiella* 属 5 株、白色ブ菌 1 株、緑膿菌 2 株を得、Tetracycline に対する感受性をみると、大腸菌では、最も感受性 2 株、比較的感受性 3 株、比較的耐性 2 株、耐性 6 株であり、*Krebsiella* では、最も感受性 2 株、比較的耐性 2 株、耐性 1 株、白色ブ菌は、最も感受性 1 株、緑膿菌は、比較的耐性 1 株、耐性 1 株で、1 日 600 mg 経口投与 14 例、筋注 1 日 100 mg 4 例、筋注

1日 200 mg 2例で、2～8日間治療により、有効15例(75%)、無効5例の結果を得た。骨盤内感染症からは、黄色ブドウ菌6株、クレブジェラ1株、コリネバクテリウム2株、大腸菌1株、腸球菌1株を得、TCに対する感受性は、黄色ブドウ菌では、最も感受性4株、比較的感受性1株、比較的耐性1株であり、クレブジェラ1株は比較的感受性、コリネバクテリウム2株は最も感受性、大腸菌1株は最も感受性、腸球菌1株は比較的耐性で、1日量600～900 mgの経口投与、一部筋注併用で、有効7例、稍有効2例、無効2例の結果を得た。乳腺炎からは黄色ブドウ菌2株を分離したが、1株が耐性、1株が比較的感受性で、有効1例、稍有効1例、無効1例の結果を得た。

副作用としては内服では胃不快感を訴えたもの1例で、顕著なものはなく、筋注では、注射当日の局所鈍痛を訴えたものが多いが、局所の硬結、発赤、腫脹又は全身性アレルギー様症状を呈したものは認めなかった。

(154) 産婦人科領域に於ける Tetracycline-L-methylenelysine の使用経験

(誌上発表)

真柄正直・高瀬善次郎・直江光郎

吉田雄一・水谷一弥

日本医大真柄産婦人科教室

私達は、Tetracycline-L-methylenelysine (Tetralysal) の呈供をうけ、2, 3の基礎的実験と産婦人科領域の感染症に使用し、いささかの知見を得たので報告する。

1) 血清中濃度

成人男子4名に、早朝空腹時150 mgを経口投与し、1時間、2時間、3時間、5時間、8時間にそれぞれ肘静脈から採血し、枯草菌を検定菌として、木村氏微量定量法により測定した。1時間で0.6 mcg/ml、2時間で1.2 mcg/ml、3時間で1.1 mcg/ml、5時間で0.74 mcg/ml、8時間で0.5 mcg/mlの値を示し、2時間で最高値を示す。

2) 尿中排泄量

投与後、2時間、4時間、6時間、8時間に採尿し測定した。2時間で20.3 mcg/ml、4時間で150.4 mcg/ml、6時間で130.2 mcg/ml、8時間で70.7 mcg/mlの値を示し、12時間でも8.3 mcg/mlの値を示した。

3) 羊水中濃度

羊水は、その性質上、同一人で測定するのは不可能な為、投与時間によつて採取し、測定した。30分で測定不能、1時間で0.04 mcg/ml、2時間で0.11 mcg/ml、

4時間で0.12 mcg/ml、6時間で0.12 mcg/ml、12時間で0.09 mcg/mlの値を示した。

4) 臍帯血濃度

臍帯血も羊水と同様、投与後の時間で個々に採取、測定した。30分で0.1 mcg/ml、1時間で0.15 mcg/ml、2時間で0.32 mcg/ml、3時間で0.4 mcg/ml、5時間で0.18 mcg/ml、8時間で0.11 mcg/mlの値を示した。

5) 悪露中濃度

投与後、逐時、採取し測定した。30分で悪露への移行を認めるが測定不能、1時間で0.08 mcg/ml、2時間で0.1 mcg/ml、3時間で0.14 mcg/ml、5時間で0.12 mcg/ml、8時間で0.09 mcg/ml、12時間で0.04 mcg/mlの値を示した。

6) 乳汁への移行濃度

投与後、1時間で移行がみられ、0.08 mcg/mlの値を示し、2時間で0.08 mcg/ml、3時間で0.08 mcg/ml、5時間で0.1 mcg/ml、8時間で0.09 mcg/ml、12時間で0.04 mcg/mlの値を示した。

7) 最小発育阻止濃度

試管内倍数稀釈法によつて、塩酸テトラサイクリンと比較検討した。209 Pでは、いずれも2.5 mcg/mlで発育を阻止し、*E. coli*では、塩酸テトラサイクリン20 mcg/ml、ラトラサイクリン-L-メチレンリジンでは10 mcg/mlで発育を阻止した。

8) 臨床成績

前期破水、吸引分娩後の感染予防に1回600 mg 3日間の経口投与した5例は、いずれも有効であつた。正常位胎盤早期剥離で、帝王切開術を施行した2例に、感染予防の目的で1日600 mgを3日間経口投与し有効であつた。又、帝王切開術後22日目で、原因不明の発熱、白血球増多をみた症例に、1日600 mg 7日間の投与により下熱、白血球の減少をみ有効であつた。

又、分娩後の感染で、39℃～40℃の高熱を発生し、子宮内、腔内、尿中から溶連菌A群を分離し得た症例に、1日600 mg経口投与後3日目で下熱、白血球減少、血沈の好転をみ、投与総量6.6 gで、子宮内、腔内、尿中の菌も全く消失した。又、子宮癌術後の創傷感染に使用し、1日600 mg総量8.4 g使用も下熱、白血球の減少もみず、無効であつた。又、子宮癌第Ⅳ期で超広汎性子宮全摘術を行ない、術後傍結合織炎に使用した1例、及び子宮癌第Ⅳ期で広汎性子宮全摘術を行ない、癌の侵潤が膀胱にまで進み、術後尿路感染症を併発した1例に使用し、いずれも下熱、軽快せず無効であつた。

まとめ

1. 枯草菌を検定菌として、木村氏微量定量法で、血清、尿、羊水、臍帯血、悪露、乳汁への移行濃度を検討