

第 12 回日本化学療法学会 シンポジウム II

シンポジウム Tetracycline-L-methylenelysine (Tetralysal)

1) 基 礎

北 本 治・深 谷 一 太

東大伝研内科

Tetracycline-L-Methylenelysine (ML-TC) のシンポジウムにおいて、基礎の部門を担当し、感受性、吸収排泄、その他の実験について全国の研究機関からのアンケートの結果を中心として報告する。アンケートをいただいた機関は、北大第二内科、慈大上田内科、慶大外科、順大産婦人科、昭大産婦人科、昭大小児科、東京共済病院内科、東大分院小児科、川崎市立病院内科、新大眼科、名市大第一外科、京都薬科大学、京府医大産婦人科、大阪医大泌尿器科、関西医大第一内科、大阪市大第一内科、大阪市大第二外科、熊大第一内科の 18 カ所であり、厚く敬意を表す。

I. 感 受 性

黄色ぶどう球菌 (*Staphylococcus aureus*) 324 株について、TC と比較したが、感受性値には大差なく、分離されるぶどう球菌の 35~50% が耐性を示す状況であった。測定方法は寒天培地使用が 7 カ所、液体培地使用 3 カ所などであり、接種菌量は殆んど 1 白金耳と記載されていた。また同一ぶどう球菌 207 株における ML-TC と TC との感受性の相違をしらべると、一方に感受性で他方に耐性を示すものが 12 株記載されていた。耐性菌例で値の不一致のものが 3 株あった。その他肺炎球菌ではすべて感受性であるが、ML-TC がやや弱い傾向を示した。大腸菌 31 株では ML-TC が幾分感受性が優っているような成績であった。赤痢菌などでは差を認めえなかつた。またぶどう球菌などについて、ML-TC、TC とともに Pyrrolidinomethyl TC についても比較した成績では、3 者に全く差を示さなかつた。また、ぶどう球菌に対する上記 3 者の耐性上昇試験でも、全く差違を認めなかつた。

II. 吸 収 ・ 排 泄

血中濃度測定法について 17 研究機関の内分けをみると、重層法 14、帯培養法 2、薄層カップ法 1 で、検定菌は 209 P 6、溶連菌 5、枯草菌 4 などであった。

ML-TC 150 mg 力価 1 回投与後の血中濃度の推移を、各研究機関毎に平均値を出してみると、ピーク値は大体 3 時間後にあり、数値は 1.95 mcg/ml から 0.75 mcg/ml と幅のある成績を示した。小児の例は 2.1 mcg/ml

に達したものもあつた。300 mg 1 回投与の時には 3.67 ないし 1.15 mcg/ml というピーク値のずれがみとめられた。また 1 日 600 mg 分 4 投与時、毎日定時（投与後 4 時間のところ）に採血してしらべると、4.2 mcg/ml という高値をみた症例もあつた。ML-TC と TC-メタリン酸塩などとの cross over による経口投与後の血中濃度の比較では、研究者によつて相違しているところもあつたが、大体 ML-TC 150 mg と TC 250 mg 投与後の血中濃度が伯仲しているようであつた。また 100 mg 筋注後の成績では 30 分後にピーク値があることは一致したが、その値は 6.5 から 0.57 mcg/ml と大差を示し、小児例にも似たようなばらつきが認められた。筋注の cross over の成績では、ML-TC と TC 塩酸塩、Oxy-TC, Pyrrolidinomethyl TC などと比較しているが、一定の傾向はえられなかつた。また ML-TC のカプセルと粉末とを cross over して投与したところ、粉末投与の方が高い血中濃度がえられたと報ぜられた。

尿中排泄量の測定では、研究機関により幾分の差が現れているが、大体の線は 8 時間で 16~17% が排泄されるということと思われた。肝障害の 1 例では 24 時間に 4% と著しく少いことが示された。小児の例でも成人とあまり差はないようであつた。Cross over による比較では、ML-TC 150 mg は TC-メタリン酸塩 250 mg 投与時よりややまさる排泄率を示しているようであつた。

髄液内濃度はあまり上らず、少数例であるが、ML-TC 150 mg 投与 2 時間後 0.12 mcg/ml という値が得られている。母乳内濃度は ML-TC 150 mg 投与後 6 時間で 2.03 mcg/ml と上昇し、血中濃度に匹敵していた。胆汁内濃度の測定では毎日 1.2 g 投与しているとき、胆汁を型の如く採取してみると、0.4~1.0 mcg/ml を示し、血中濃度をかなり下回る値に止つた。糞便内濃度の測定では、ML-TC 1 日 600 mg~1.2 g を赤痢患者に経口投与時検査すると、150~600 mcg/g に達する高濃度がえられた。

ML-TC 血中濃度におよぼす Oxyphenbutazone の影響をみると、本剤 300 mg 3 日間前処置後に ML-TC を投与した場合は、幾分ピーク値が低い傾向のあることが cross over による 2 例の成績で認められた。同時に行なつた尿中排泄量の比較では差は明らかでなかつた。

III. その他の実験

動物（ラット、マウスなど）実験において、ML-TC と塩酸塩などを投与したときの臓器内濃度の測定成績を

比較すると、それぞれの実験において条件の相違もあり、かなりのばらつきがあつたが、総体に ML-TC 投与時の方が、高い臓器内濃度を示しているようであつた。

マウスに Benecid を経口投与後 1 時間して TC-塩酸塩を投与したものと、ML-TC を投与したものとを比較した成績では、特に臓器内濃度の分布に変動はなかつた。TC と同時に glucosamine を経口投与したものと、ML-TC を投与したものとを比較すると、TC+glucosamine 群では ML-TC 群を上廻つた肝・腎等の濃度が認められた。マウスで ML-TC の臓器内濃度におよぼす Oxyphenbutazone の影響をみるため、このものを腹腔内注射後 15 分して ML-TC を経口投与したものと比較すると、ヒトの血中濃度の場合とことなり、臓器内移行が良好で、ピーク値が早く出るような傾向を示した。

ML-TC と TC との赤血球吸着性を比較検討すると、接触作用させた後の遠沈上清中の薬剤濃度の低下は ML-TC の方がやや少く、ML-TC は TC に比してやや赤血球吸着性が小であると思われた。マウス肝臓を用いて不活化をしらべると、ML-TC、TC 両剤とも殆んど 2 時間後に到るまで力価の低下を認めず、等しく不活化をうけにくかつた。セロファン嚢により透析後の薬剤濃度を測定して血清蛋白結合性をしらべると、ML-TC では TC よりも高い結合率を示した。これらの差違が、人体内での分布、薬剤濃度の維持に如何なる意味を有するかは、一概に決め難いと思われる。また $MgSO_4$ 液に接触させたのちの力価低下をみると、ML-TC では TC 以上に低下を認めるようであり、この点の改良にはならないようであつた。

以上アンケートによる御報告を中心とし、私のところで行なつた成績を加えて ML-TC の基礎的な 2, 3 の検討を発表した。

2) 内 科 系

大 久 保 混

関西医科大学第 1 内科

Tetracycline-l-Methylenlysine (以下、ML-TC と略) の内科、小児科、皮膚科領域における臨床成績につき、アンケートによつて集めたところを報告する。

アンケートに対し回答を寄せられた研究機関ならびに各担当者は次の通りである。

北大第 2 内科

伝 研 内 科

慈大上田内科

慶大三方内科

川崎市市民病院内科

真 下 啓 明

北 本 治

上 田 泰

長谷川弥人

勝 正 孝

東京共済病院内科

阪大第 3 内科

大市大第 1 内科

熊大第 1 内科

関西医大第 1 内科

東大分院小児科

昭和医大小児科

九大皮膚科

中 川 圭 一

螺 良 英 郎

塩 田 憲 三

河 盛 勇 造

藤 本 安 男

藤 井 良 知

中 沢 進

五 島 広 安

I. 内科の症例

投与量は 1 日内服 500~1,200 mg (多くは 600~900 mg), 筋注 100~400 mg (多くは 200~300 mg) である。

後述の 5 例を除いた 131 例中、著効ないし有効と判定されたものは 117 例で、有効率 89% に達する (有効、無効の判定は各担当者の判断による)。

疾患別にみると、扁桃炎、咽頭炎 8 例全例有効。気管支炎 (急性、慢性) 5 例中 4 例有効、気管支拡張症 13 例中 12 例有効 (無効の 1 例は肺結核との合併例)。肺炎 18 例全例有効 (大葉性 5 例、気管支肺炎 11 例、原発性異型肺炎 2 例)。肺化膿症は 9 例中 7 例有効で、無効の 1 例は肺癌に合併したものである。肺結核混合感染 4 例中 3 例有効で、無効の 1 例は TC 耐性ブドウ球菌を証明した例である。膿胸 (外傷後、肺癌切除後、肺結核に合併各 1 例) 3 例いずれも有効で、うち 1 例は胸腔内に 100 mg づつ 3 回の注入が行なわれている。膀胱炎 2 例中 1 例有効で、他の 1 例は悪心嘔吐のため投薬を中止し効果不明である。腎盂腎炎 5 例いずれも有効。膀胱炎、腎盂腎炎合わせて 7 例のうち、起炎菌を証明したのは 5 例で、大腸菌 4、ブ菌 1 で、いずれも有効で、TC 感受性 25 mcg の大腸菌、あるいはディスク法で“やや感受性”程度の菌によるものでも著効が得られている。

大腸炎 17 例中 16 例有効 (17 例中 13 例は臨床的に赤痢症状を呈し、赤痢菌が出なかつたものである)。

胆嚢、胆道炎は 29 例中 25 例有効で、この有効率はこれまでの TC 剤のそれよりもよいという印象を受ける。

赤痢は 13 例中 10 例有効で、平均排便停止日数 2.6 日、解熱 1.8 日、粘液消失 4.1 日、血液消失 3.8 日、膿消失 2.9 日、便性回復 4.7 日であり、北本教授の KM, TC などの成績とくらべて大差のない成績である。排便停止のみられなかつたもの 3 例で、うち 2 例は TC 耐性菌であり、Colistin に切換えて治癒し、他の 1 例 (感性菌) は KM に切換えて治癒している。別に 1 例の TC 耐性菌症例は ML-TC で順調に治癒した。赤痢保菌者 13 例にも本剤を使用し、うち 12 例は平均 3.1 日で排便の停止をみている。

以上のほか、敗血症が2例あり、いずれも TC 感性ブ菌によるもので、1例はやや有効、1例は MPI-PC と併用しており、いずれが有効であつたか判定困難である。ワイル氏病の1例に本剤を副腎ステロイドと併用して有効、リウマチの1例有効、また肺癌の脊椎転移に褥創、腎盂腎炎を併発した症例にやや有効であつた。

II. 小児科の症例

小児科の症例は116例で、投与量は1日450~900mg (または10~15mg/kg) 内服、あるいは100~200mg (または8mg/kg) 筋注である。気管支炎にはやや有効率が低く、43例中32例有効であるが、扁桃炎、咽頭炎43例中39例有効で、肺炎14例、大腸炎、急性消化不良症12例、猩紅熱3例、その他5例にはいずれも有効であり、全例を通じ116例中101例(87%)有効であつた。担当者の1人、藤井氏の症例では有効率71.8%で、氏の判定規準によれば対症療法のみでは有効率35%前後であり、本剤の有効性を確認でさと言ふ。

III. 皮膚科の症例

皮膚科の症例は例数が少ないが、癌5例、蜂窩織炎1、皮膚筋炎1、皮下膿瘍1の計8例中、癌の1例を除いて有効であつた。

IV. 分離菌の種別と臨床効果

各科の例を通じ、分離菌の種別に臨床効果をみると、連鎖球菌45中有効例40、ブ菌52中有効例46例、大腸菌属13中10例有効、インフルエンザ菌9中8例有効、赤痢菌26中22例有効となり、球菌、桿菌を通じ広く有効である。

TC 感受性との関係については、上記の少数の TC 耐性菌症例のほかはほとんど TC 感性菌の例に使用されている。

V. 副作用

副作用の有無について記載のある内服例201例中、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけなど胃症状を呈したものの13例、発疹1例があつた。下痢を来したものはない。筋注では53例中50例が局所の疼痛を訴えており、硬結が1例あつた。その他、特別の副作用は認められていない。

結 び

以上、内科、小児科、皮膚科における ML-TC の臨床成績を通覧し、本剤は TC よりも少量で、少なくとも TC に匹敵する効果が得られ、広く球菌、桿菌の感染症に有効であり、副作用として多少の胃障害があるが、重大なものは認められず、広く利用されるべきすぐれた化学療法剤である。筋注剤については疼痛の軽減に工夫が望まれる。

3) 外 科 系

高 久 功

東北大学眼科 (指導: 桐沢教授)

協同研究者

佐々木一之	葉田野 博	池田米繁
桜木章三	米地和夫	涌沢成功
林 英道	飯島 亨	萱場忠一郎

外 科	島 田 信 勝 (慶 大)
	石 山 俊 次 (日 大)
	柴 田 清 人 (名 市 大)
	白 羽 弥 右 衛 門 (阪 市 大)
産 婦 人 科	水 野 重 光 (順 天 大)
	藤 井 吉 助 (昭 医 大)
	青 河 寛 治 (京 府 大)
	真 柄 正 直 (日 医 大)
泌 尿 器 科	大 越 正 秋 (関 東 通 信)
	石 神 襄 次 (阪 医 大)
	近 藤 賢 (関 東 労 災)
耳 鼻 咽 喉 科	三 辺 武 右 衛 門 (関 東 通 信)
眼 科	三 国 政 吉 (新 潟 大)
	徳 田 久 弥 (熊 本 大)
	桐 沢 長 徳 (東 北 大)

順 不 同

I. はじめに

ML-TC の外科系疾患に対する臨床効果を検討するため、化学療法学会本部より試薬を配布した上記各研究、診療機関に対しアンケートを行ない、それに対し返事を寄せられたものについて検討報告するとともに、我々の教室において行なつた若干の実験成績についてもあわせて報告したい。

II. 調 査 対 象

上記の如く各研究者から報告された症例数は、外科92例、産婦人科92例、泌尿器科103例、耳鼻咽喉科15例、眼科35例、計337例であつた。

III. 投与方法並びに投与量及び日数

全症例について本剤の投与方法は、内服が79.5%であり筋注は16.6%、両者併用1.2%、局所使用0.6%、不明2.1%であつた。

投与量は経口投与の場合 TC-Base として150mgに相当する ML-TC の含まれたカプセルを1日4回(毎6時間)服用するのが標準であり大半であつたが、時に1日900mg服用例もある。

筋注の場合は TC-Base として100mgの本剤をリドカイン含有の溶解液にて溶解し1日1~2回筋注するが、

大多数においては1日2回筋注が用いられている。

多くの場合投与直後から多少とも症状の改善が認められるが、効果が明らかにみとめられる迄の日数は3日前後、及び6日前後に集中の傾向を示す。

全投与日数は3~4日、7~8日に2つの山が見られ、前者が60%、後者が32%を示している。それを上まわるものは例外的であり最長12日が1例みられた。

したがって投与量は2,000 mg ないし4,000 mg 前後に集中していた。

IV. 本剤の効果

1. 外科系全体：外科系感染337例中本剤の使用により症状の改善が認められ有効と判定されたものは77.4%に達した。うち、著効21.4%、有効48.6%、やや有効7.4%であり、無効例は19.6%、増悪は1.8%にみとめられている。

2. 各科別・外科の有効率は80.4%、泌尿器科70.9%、産婦人科73.9%、耳鼻咽喉科100%、眼科85.7%であった。

V. 各科疾患別の治療効果

1. 外科：外傷感染、蜂窩織炎、淋巴腺炎には100%有効であり、癰(90%)、急性腹膜炎、癰疽(83%)、術後感染(78%)、乳腺炎(77%)、膿瘍(71%)、急性骨髓炎(67%)の有効率であったが、盲腸周囲膿瘍(50%)、癰(50%)、複雑な下腿潰瘍(0)、結腸癌手術後感染(0)と効果の明らかでないものもあつた。

2. 産婦人科：子宮内膜炎(90%)、術後感染予防(89%)、産褥感染(83%)に有効であり、子宮付属器炎、尿路感染はそれぞれ67%、61.5%であり、更に外陰、陰膿瘍50%と低い。

3. 泌尿器科：急性尿道炎に対し100%有効、急性膀胱炎に86%を示す。急性淋疾及び急性慢性(病原不明)膀胱炎に対し75%有効であるが、慢性膀胱炎、脊損による膀胱炎、慢性腎盂炎には60%、56%、25%と低く、慢性尿道炎、慢性前立腺炎には全く効果が認められていない。

泌尿器科において有効例の少ないことは、混合感染の多いこと、耐性株の多いこと、かつ慢性経過を辿るものが多いことがその原因と考えられる(これについては誌上発表を参照されたい)。

4. 耳鼻咽喉科：急性化膿性中耳炎5例、慢性中耳炎2例、急性扁桃炎5例、慢性副鼻腔炎2例、瀰漫性外耳炎1例のいずれにも本剤は奏効したが、急性化膿性中耳炎においては鼓膜切開を併用したものが含まれている。

5. 眼科：感染性角膜潰瘍、急性涙嚢周囲炎、急性マイボーム腺炎、感染性霰粒腫に対して本剤は100%の有効率を示し、麦粒腫においては92.4%であったが、

炎症の著明な眼瞼蜂窩織炎に対して60%であり、かつ血行性感染を思わせる急性涙腺炎においては全く無効であった。

VI. 病型及び類似疾患別の効果

1. 感染の急性、慢性の明らかな症例について検討するに、急性炎症に対し本剤は75%の有効率を示したが、慢性感染症に対しては29%の有効率を示すのみであった。

2. これら各疾患中に同一種類の疾患が含まれているので、常識的な見解にしたがって各類型にわけ本剤の効果を検討した。その結果、本剤は上皮・上皮下の感染(角膜を含む)、中耳及び副鼻腔感染、腹腔内感染、下部尿路感染症に対しては著効を示すが、上部尿路感染、神経因性尿路感染、骨髓感染等には効果が少ないことが知られた。即ち一般に血行性感染に対しての効果は少ないと言い得る。

VII. 臨床的経過に及ぼす影響

1. 白血球数及び血沈値との関係

本剤の使用により感染の抑圧がある場合、白血球数、血沈値が大はばに改善されることは当然である。投与前の平均白血球数11,800が投与後平均7,600と改善をみ、血沈値も又1時間値投与前平均73 mmから投与後平均51 mmと好転している。

2. 手術的治療との関係

外科系疾患の特殊性の1つとして経過によつては手術的処置が必要とされるものが多い。勿論、切開、掻爬等の軽度の侵襲から摘出等にいたる広範囲な手術的治療があるにせよこれらの疾患群に対して抗生剤を投与した場合その感染が中絶するため、手術的手段を必要とせず治癒せしめ得る場合が多いが、どの程度のものが手術を必要としたかについて検討してみる。病名並びにその経過より手術の必要が考えられる症例121例中本剤の投与にかかわらず手術的治療を併用せるものは13例(10.7%)であつて、残余のものにおいては本剤投与のみによつて感染が中絶し非観血的に治癒の傾向を示したことが知られる。勿論この場合厳密な対照成績が知りえないが、本剤使用による症状の改善が数字上明らかに認められると思われる。

又、外科的処置後本剤を投与した症例29例において本剤の投与がその経過を改善又短縮したものは27例(93%)であった。

VIII. 起炎菌と治療効果

1. 分離起炎菌の種類と治療効果

起炎菌の分離された症例159例において本剤の治療効果と起炎菌の種類との関係を検討すると、本剤は広く細菌をG(+)及び(-)に大別した場合、前者で83

%, 後者で 76% の感染症に有効であつた。

病原性ブ球菌による感染症に対し 81.2%, 大腸菌属の感染症に対し 72.7%, 淋菌感染に対し 75% 有効であつたが緑膿菌感染に対しては 33% の有効率を示すのみであつた。しかし TC と等しく広域性スペクトラムを示すことが明らかである。

2. 分離されたブ球菌及び大腸菌で他の抗生物質に対する感受性の明らかなもの(各研究者の報告)による感染症に対する ML-TC の効果を検討すると、ブ球菌感染症の場合、そのブ球菌が CP 耐性を示す感染症に対する ML-TC の臨床的有效率は 100% であり、以下同じく SM, OM, LM, PC, Sulf. について、それぞれ 80%, 67%, 67%, 57%, 54% であつたが、TC 耐性ブ球菌感染に対しては 10% にすぎなかつた。

大腸菌感染においても同様に、CP, SM 耐性株感染に対して 50%, 67% であつたが、TC 耐性株感染に対しては 33% の臨床的有效率を示すにすぎなかつた。

3. 逆に本剤の無効例において、その起炎菌の各種抗生物質に対する耐性を検討するに、対 PC 55%, SM 35%, KM 6%, TC 60%, CP 45%, OM 75%, LM 83%, EM 40%, Sulf. 93% と高率に他種抗生物質に対する耐性を示し、特に TC, OM, LM に対する耐性の高率なことが注目される。

4. 主として眼科疾患から得られたブ球菌の ML-TC に対する感受性を検討した所、地域的分布に差が明らかにみとめられ、MIC 10 mcg/ml 以上 19.2%, 10 mcg/ml 以下 1 mcg/ml 迄 20%, 1 mcg/ml 以下 0.1 mcg/ml 迄 3%, 0.1 mcg/ml 以下 29% であり、ML-TC 耐性を思わせる株の存在が、可成り高率にみとめられた。

5. 分離菌の ML-TC 感受性とその治療効果の関係をみるに、ブ球菌感染症においては、ブ球菌の MIC 10 mcg/ml を境とし、それ以下のものに対する ML-TC の有効率は 100% であり、それをこすものでは 25% の有効率であつた。

これから、臨床的に、標準投与量の場合治療効果の上からみた耐性の基準は、MIC 50~100 mcg/ml にあると思われる。

IX. 血中濃度及び組織内濃度

本剤の血中濃度及び組織内濃度については、深谷博士の報告に詳しいが、我々の成績もほぼ同様であり、人において 150 mg 1 回内服後血中濃度は、1 時間後 1.0 mcg/ml, 3 時間後 1.1 mcg/ml, 5 時間後 1.2 mcg/ml であり、TC 250 mg 内用の場合、3 及び 6 時間値 1.3 mcg/ml であり、ほぼ同一レベルと考えられるが、ML-TC の方が、血中移行が速やかであると思われる。

組織内濃度は、家兎に 200 mg/kg, 筋注後の成績につ

いて検討したが、血中濃度 1 時間値 100 mcg/ml, 4 時間値 90 mcg/ml, 6 時間値 50 mcg/ml であり、肝 6 時間値 105 mcg/g, 腎 150 mcg/g, 心 1 時間値 130 mcg/g で高濃度の組織内移行をみた。眼組織においても、虹彩毛様体に多く、1 時間値 100 mcg/ml であり、前房水も 35 mcg/ml を示し、TC に比して眼内移行も良好であると考えられる。

X. 無効例に対する考察

本剤の無効例中、記載の明らかな 40 例につき検討するに、次の如き見解が得られた。

1. 起炎菌が TC 耐性であること。
2. 混合感染が主であること。
3. 慢性感染症であること(即ち、既に他種抗生剤によつても効果のない症例が多いこと)。
4. 複雑な感染症であり、全身状態の不良な場合が多いこと。
5. 抗生物質のみならず、他の副腎皮質ホルモン、又蛋白分解酵素併用或いは手術的治療を必要とする症例が多いこと。
6. 数例においてのみ、他種抗生物質に切換えて好転をみていること。

等であり、症例自体に問題のあることが知られる。

XI. 副作用

本剤使用により、副作用を認めたものは、内服及び注射を合せて 28 例(8.3%)であるが、内服においては、極めて少なく、263 例中、主なもの悪心 4 例、食思不振、鼓腸各 3 例程度であつたが、いずれも軽度で、本剤の使用を中止せねばならないものはなかつた。ただ 1 例に軽度下痢が記載されているが、一過性であり、本剤との直接関係の有無も不明である。注射例においては、総例 57 例中疼痛を訴えるものが 20 例にみとめられ、発赤、硬結等をのこすものも、相当数にみとめられている。婦人患者の場合、疼痛を理由として、本剤の筋注を中止したものが 2 例あつた。

したがつて、内用の場合は、副作用を顧慮する必要は殆んどないが、注射の場合は更に製剤の改良がのぞましい。

XII. ま と め

ML-TC が、TC とほぼ等しい抗菌スペクトラムを有し、血中又臓器内移行は TC に比して佳良であることが明らかにされ、臨床的にも、広範囲の外科系の感染症に対し有効な成績を示すことは、上述せる如くである。更に、TC 耐性株感染への効果は少なく、OM, LM 等と交叉耐性を示すことから、本剤は临床上、TC と同一に考えてよいと思われるが、副作用が少なく、TC に比して少量で、これと同等の臨床効果をあげることが、本

剤の特徴と考えられる。

現在、外科系の感染症に直面した場合、その起炎菌の種類、性質等が明らかにされる迄、広域スペクトルムの抗生物質を強力に使用して、感染を限局し、菌血症を抑制することが常識とされているが、本剤はこの点においても、上記の理由により TC に比して、更に有力であり、殊に起炎菌が TC 感受性である場合は、更に積極的に用うべきものと思われる。

桐沢教授の御指導、御校閲を深謝し、併せて詳細なレポートを寄せて下さった関係の各教室及び診療機関に御礼申し上げる。

〔討論〕 北 本 治（東大伝研）

外国の文献では、アルカリメジウムにおける溶解度の良好なことから、腸を刺戟することが少く、服薬後に便のゆるむことが少いと書かれていますが、この点大久保教授いかがでしょうか。

〔追加〕 大久保 滉（関西医大内科）

（1）内科系疾患については、起炎菌の決定が困難な場合があり、またこの度集計した症例の分離菌は大多数が TC 感性であつたので、特に述べたもの以外、耐性と臨床効果についてはふれなかつた。

（2）胆道感染症には ML-TC は良い成績を収め、私のこれまでの TC 系製剤による治療経験よりもすぐれているような印象を受けた。これは文献にあるように、胆汁中濃度が高いことによるかと考えていたが、深谷氏の成績では胆汁中濃度が低い。これについての御意見を伺いたい。

（3）北本座長の質問に答：ML-TC では経口投与で軽度の胃障害をきたしたものはあるが、下痢、軟便を訴えたと言うものは、私の取扱つた範囲では見られなかつた。嘔吐は子供に 3 例、大人に 1 例みられたにすぎない。本剤の胃腸障害は TC 系のものとしては軽いように思う。

〔討論〕 高 久 功（東北大眼科）

1) 深谷先生に質問・動物実験において per os の場合の血中濃度は如何でしたか。

2) 座長質問への答：軽度下痢の 1 例があり、服用後 4 日目にあつたが、投与継続により一過性であつた。

〔回答〕 深 谷 一 太（東大伝研内科）

1) 大久保教授に対し

胆汁内濃度の測定時、標準曲線を緩衝液にて作製したことも、低値を示した原因となつていていると思います。TC と ML-TC とを cross over した成績を出してみたいと思います。

2) 高久助教授に対して

ラット、マウスでは血中に薬剤濃度上昇を認めているようであるから、動物差などを含めた実験条件の相違が検討されるべきであろうと思います。

〔追加〕 北 本 治（東大伝研）

要するに、今までの成績で、殆んど一致しています点は、ML-TC 150 mg の内服が TC 250 mg 内服に匹敵していることだと思います。他にも色々な点がありますが、以上が本質的な意味での本剤の特長といえるかと思っています。