

## 第 11 回日本化学療法学会東日本支部総会 パネル・ディスカッション

抗 生 剤 と  $\gamma$ -グ ロ ブ リ ン

司 会 者 藤 井 良 知

司会者 藤井良知（東大分院） それではこれから、 $\gamma$ -グロブリンと抗生剤の併用の意義につきまして、パネル ディスカッションを始めさせていただきます。

まずはパネラーをご紹介いたすべきでございますけれども、時間の関係もございますし、また化学療法関係でおなじみの方のご登場をねがっておりますので、省略させていただきます。

ご承知のように、フィッシャーが 1956 年、動物実験の結果、また 57 年にワイスブレンが臨床経験から、 $\gamma$ -グロブリンと、そうしてクロラムフェニコールの併用がひじょうにいいということを発表いたしました以来、欧米におきましても、また日本におきましても、上田教授を始め幾人かの方が採上げておられまして、いろいろ成績が出ております。それを、なにゆえ、今日ふたたび採上げなければならなかつたか、ということ、ごく簡単に申しますと、まず、いろいろな研究が行なわれましたが、いまもつて、その作用機転が不明のままに残されていること。それからもう一つは、日本におきまして、このクロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリンの 2 つを合せまして、ただ単にミックスしただけではありませんで、ある結合をしている製品ができて、それが臨床的にかなり使われております。そういう事態におきまして、化学療法学会、あるいは伝染病学会としまして、その製剤について正確な調査をおこない、 $\gamma$ -グロブリンと抗生剤の併用の意義というものを、もう一回採上げて、正しい方向づけをしておかなければならないということで採上げられたものと、わたくしは伺っております。

また本日は、パネル ディスカッションの形式をとりました。しかし実際は、理想的なパネル形式にはなりえませんでしたけれども、それに近いものにしたいと思っております。それで、お手許に配りましたパンフレットを、明るいところで御覧に入れながら、進めてまいりたいと思っております。

それから、もう一つおことわりしたいのは、この  $\gamma$ -グロブリンと抗生剤の併用という問題と、それから  $\gamma$ -グロブリンとクロラムフェニコール製剤、商品名はクロラブリンであります。これは同じものであつて、しかも別の問題をふくんでおりますので、そこを一つ、聞き分けて、ご理解ねがいたいと思います。

それではまず、クロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリン。この場合はクロラブリンの製剤でございますが、それについての臨床効果につきまして、慈恵医大の堀先生、どうぞ。

堀 誠（慈大） では、お手許の表の第 1 ページ（本誌 p. 254）から御覧になつていただきます。

今日の感染症に対する理想的な治療には、さきほど藤井先生からお話がありまして、病原菌の増殖を直接阻止する抗生物質療法と、病原菌の代替産物である毒素の生体反応を抑制するステロイドホルモン療法、および生体の免疫性を増強すると思われる免疫血清、または  $\gamma$ -グロブリン療法の 3 つの方面から攻撃することが望ましいとされております。ここにおいて、最近フィッシャー等は、抗生剤と  $\gamma$ -グロブリンの併用が卓効を奏することを報告しまして、それに刺激されて、特殊な化学的結合をされた製剤クロラブリンを使用すると、その効果は相乗的に強化することが判明し、わが国においても同剤が市販されると同時に、検討する機会をえまして、その大要について、かんたんに報告いたします。

まず臨床成績の提供をいただいた機関は、図 1 の右側のとおりでございます。そのなかから 65 例をえらびまして、集計を試みますと、著効例は、肺炎 5、骨髄炎 2、百日咳 2、消化不良症 1、麻疹・水痘 3、その他 3 であり、無効例の 5 を除きますと、他はすべて有効でありました。とくに抗生物質耐性菌の増加のため、抗生物質の単独療法では容易に治癒しがたいブドウ球菌性の肺炎、肺化膿症、皮膚化膿症、骨髄炎などに、有効例ないし著効例が多かつたことは、注目していいと思います。

つぎに 2、3 の疾患に対するクロラブリン使用後の臨床経過について述べますと、まず第 1 例は図 2 でございますが、急性上顎骨髄炎をおこした 1 カ月の乳児にみられた著効例であります。

入院 5 日前から、発熱と右眼球突出があり、クロラムフェニコールにより一時は軽快したかにみえましたが、その後、4 日目に右胸壁にかなり大きな膿瘍が出現し、第 8 病室に入院しました。入院後、間もなく、ふたたび右眼球および右胸部の突出が著明となり、レ線像で右上顎骨骨髄炎と診断され、排膿をおこなうと同時に、クロラブリンを 1 日 0.5 バイアルずつ連続。4 日目には分離

的に下熱し、一般症状も大いに改善され、その後、エリスロマイシンの内服により、間もなく回復しました。ワイズブレン等も、このような症例において著効をえております。

つぎの例は、図3。6カ月の乳児にみられた、急性肺炎の有効例であります。入院1週間前から、感冒症状のため、テトラサイクリンの投与を受けておりましたが、好転せず、肺前野に湿性羅音を聴取するようになったので入院いたしました。

入院時の咽頭培養で、ブドウ球菌が純培養のように見られ、その多くのは、クロラムフェニコールに有効であることがわかりましたが、当初は一般状態がおかされ、その症状も強かつたので、抗生物質単独のみではおぼつかないと思ひ、クロラブリンを使用したところ、治療開始後4日目から症状がいちじるしく好転し、間もなく軽快、退院いたしました。

つぎの例は、図4でございますが、重篤な敗血症に本剤を使用し、一命をとりとめた症例であろうかと思われまゝ。患児は3才の男児で、入院14日目に39度の高熱を発し、抗生物質により、一旦は下熱したかにみえましたが、ふたたび悪化し、右頸部リンパ腺の痛性腫瘍と発疹を主訴とし来院、ただちに入院しました。

入院時、意識は混濁し、全身に中毒疹のような発疹と、循環障害がみられ、中毒症状が顕著でありました。血液培養からえられたブドウ球菌は、カナマイシン、クロラムフェニコールに強い感受性があるようでありましたので、クロラブリンを3回使用するとともに、上記の薬剤の併用を試みましたが、10日目くらいから下熱の傾向がみられ、間もなく軽快、退院した症例で、クロラブリンと抗生物質の併用が有効であつたろうと考えられる症例であります。

第4例は、図5に示しますように、2カ月の女児の右頬部急性蜂窩織炎に使用した、有効と思われる症例であります。

入院4日前から、不機嫌、嘔吐、発熱と、左頬部の発赤腫瘍のため、抗生物質の投与を受けていましたが、一般状態がますます悪化し、敗血症を疑えるような状態になりましたので、入院いたしました。

病巣からの分離ブドウ球菌は、ほとんどすべての抗生物質に感受性ありと判断されましたが、中毒症状の増強からみて、クロラブリンとクロラムフェニコールの併用をおこない、軽快した例であります。

最後の例は、図6でございますが、一才の男児の麻疹肺炎に使用した例であります。

入院4日前から咳嗽と発熱があり、潜行性扁桃腺炎といわれて、抗生物質の治療を受けておりましたが、入院

前日から全身に麻疹様の発疹を来し、咳嗽が激烈になると同時に、全身状態もきわめて悪化し、入院いたしました。

クロラブリンとクロラムフェニコールの併用をおこなつたところ、翌日から下熱し、3日目から咳嗽も消失し、7日目には退院した症例で、クロラブリンと抗生物質の併用が著効を奏し、症状の改善と経過の短縮に、大いに役立つと思われまゝ。

その他、表にはお示しいたしませんでしたが、デイスガンマグロブリン血症に伴つた感染症に使用して著効をえた例や、肺化膿症、膿胸のような、亜急性感染症と思われる例に、抗生物質のみでは治療効果が思わしくなく、クロラブリンの併用によつて症状の好転をみたことは、図1の集計にみられるとおりでございます。

全例におきまして、副作用はありませんでした。

以上、かんたんに、抗生物質単独では期待しえない感染症に対する、クロラブリンと抗生物質の併用効果につき述べましたが、その作用機序は不明ながら、その組合せは、中毒症状の強い症例に対し、ステロイド・ホルモンの併用とあいまつて、有効な治療法ではないかと考えられました。

司会 きよう参加していただきました小児科の各臨床教室でやつていただきました症例を、慈恵の小児科でまとめていただいた結果が、これでございます。

ご承知のように、こういう製剤の評価というものは、なかなかむつかしいことございまして、だいたい症例としても、中等症、あるいは重症のものが使われておりますので、いわゆるコントロールをおくとか、あるいはダブルブラインド テクニックを使つて臨床効果を見ることは、とてもできない相談でございます。しかし長い間、化学療法にたずさわつておられます臨床家が従来を経験からくらべてみて、なにかちがうものがある、という感じを受取られたかどうか。ただいまの演者は、だいたいそういうお話であります。市橋先生、どうですか。

市橋保雄(慶大) ここにだしました症例のなかにも、わたくしが経験したものがございまして、わたくしの感じでは、骨髓炎とか中耳炎、そういうふうなものに、いままでのものでうまくいかなかつたものに、単独よりはよかつたのではないか、という感じのするものがありました。最初の第1例のものもそうでございますが、たしかに併用効果はあることもある、ということはいつていいと思います。

司会 中沢先生、いかがでございますか。

中沢 進(昭和大) 小児疾患に使用した場合の臨床効果の判定というのは、ひじょうにむつかしいござい

まして、やはり臨床的な経験から、これを判定するわけですが、使用いたしましたときの感じとしては、中毒症状とか一般症状の改善がみられる、というような点、ならびにわたくしどもの報告しました症例の多数は、従来いろいろ抗生剤療法をやつておりまして、それが無効で、この製剤によつて好転した、というようなことから判定しているようでございます。

司会 ありがとうございます。

さきほど市橋先生からご指摘がありましたけれども、海外の症例にみましても、慢性の感染症、あるいは慢性化したものに使つてよかつた、劇的効果を示した、というのが多いようでありまして、こういう小児期の急性感染症を、わたくしたちが対象にえらびましたことに、あるいは問題があつたかも知れないと思いますので、将来そういった慢性経過をとつているものについて、もう一回検討する必要があるかと思ひます。

それでは、つぎはやはり *in vivo* の問題ですが、動物実験にうつりたいと思ひます。慶応の市橋先生。

市橋 4 ページと 5 ページ (p. 256) でございます。肺炎球菌感染マウスに対する治療効果をみたのでありますが、マウス 10 匹を 1 群といたしまして、肺炎球菌を腹腔内に注射して感染させました。

1 回治療で完全に救助しうる条件は、感染後 1 ないし 6 時間目までに治療開始すれば、単独治療では左と中の図のように、大部分が死亡してしまうのに、併用分では、右の図のように、全部救助できまして、感染 9 時間目までに延長しても、大部分が助かるという好成績をえました。

そこで、この感染 6 時間後より治療を開始した場合に、つぎの 5 ページの上の図のように、薬剤の併用量を、クロラムフェニコール 3、 $\gamma$ -グロブリン 7.5 と減じてみますと、左、中の図のようであります。併用分も完全救助とまではいきませんでした、著明な併用効果が認められております。

これを薬剤別に直しましたのが、4 ページの下の方でございます、単独療法では、左、中の図のように、いずれも治療効果がよくないのに、併用分では、右の図のよう、たしかに併用効果は認められております。そうして上の中の図とも考え合せてみて、感染後 6 時間というような早い時期に治療開始した場合には、 $\gamma$ -グロブリン併用は、使用量が多いほど、いい成績がえられております。

そうして 5 ページ下左の図のように、感染後の治療開始を遅らせ、16 時間目といたしまして、1 日 1 回 3 日間治療を行なつてみますと、クロラムフェニコール単独使用では、かなりの延命効果が認められておりますの

に、 $\gamma$ -グロブリン使用では、ほとんど効果が認められておりません。

$\gamma$ -グロブリンは、感染後早期に大量に用いますと、この場合、かなりの意義があるのではないかと、というようなデータがえられました。そうして併用分は、完全救助とまではいきませんでした、やはり併用効果は認められております。

つぎに、この併用は一番おしまいの図のようでありまして、いままでの治療実験に用いたクロラムフェニコールのような合剤であつても、クロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリンをマウスの別々の場所に同時に注射いたしましたとしても、効果にはちがいはございませんでした。

つぎにマウスの流血中の菌の消長。菌が培養可能となる感染後 12 時間目から、2 時間ごとに、18 時間にわたつて耳血からしらべました。

$\gamma$ -グロブリン、クロラムフェニコールの単独分では、菌の消長は認めませんでした、併用分では、6 匹中 4 匹に一時消退をみ、およそ半量ずつに減らしましても、6 匹中 2 匹に一時消退を認めましたけれども、これらのマウスを 7 日間観察いたしますと、ほとんど全部死んでしまうところからみて、やはりこの効果は少なくとも制菌的なものであつたとはいへると思ひます。

司会 たいへんきれいな成績が示されております。フィッシャーなんかのみたものと似ていると思ひますが、この場合は  $\gamma$ -グロブリン単独でも、ある程度、効果があるということですか。

市橋 いくら早い時期であれば、まあ量が多いほうが、大した効果ともいへませんが、いづれかはいいいといへるかと思ひます。

司会 肺炎球菌とハツカネズミとの組合せの下では、クロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリンの併用効果が著明であるけれども、 $\gamma$ -グロブリンだけでは、あまり効果がない、ということですね。

つぎの中沢先生。

中沢 6 ページと 7 ページ (p. 257, 258) の表を御覧いただきたいと思ひますが、わたくしたちの成績は、クロラムフェニコール耐性のブドウ球菌感染マウスに対します、クロラムフェニコール単独、ならびに  $\gamma$ -グロブリン併用、およびステロイドの 3 者併用に対する治療実験でございます。

ただいま市橋博士の成績を拝聴いたしますと、併用分との間に、そうとうな差がございました、わたくしどもの表、1 図、2 図、4 図、これは全部別の、つまり別種類の感染菌でございますが、その菌量の如何、組合せの如何によりまして、クロラムフェニコール単独よりも、 $\gamma$ -グロブリンを併用したほうの死亡率が低くなる場

合が、ひじょうに多かつたのでございます。

また生存マウスにつきまして、5日目、10日目に、脾臓、肝臓、腎臓の感染菌種を培養してみますと、やはり併用のほうが少ないときが多かつた。必ずしも、これは肺炎菌感染のときのようにはまいりませんが、だいたいそのような傾向でございます。

なお、ステロイドの併用問題でございますが、これは感染直後から投与した場合と、また、翌日から投与した場合とで、死亡率ならびに体内におきます菌の増殖態度にひじょうに差がございまして、24時間後に3者併用をした場合には、死亡率も多少、それから生体内の菌の数が多くなるというような傾向がみられたのでございます。

いずれにしても、他の実験と比較しまして、あざやかな結果ではございませんが、まあ、併用のほうが有効であつた、という結果でございます。

司会 おききのような結果でございまして、使用する菌によつて少しちがうところがございます。また、ある実験の再現性というものが、こういう $\gamma$ -グロブリンの併用につきまして、なかなかむづかしい点があることも、これで示されているようであります。

つぎは荒谷先生、どうぞ。

荒谷春恵(広島大) 8ページ(p.259)に示しております。実験動物は同じようにマウスを使つております。死亡率を適用薬物量の関係からLD<sub>50</sub>を求めたわけで、右側の図のように、CBは、これはクロラムフェニコールと $\gamma$ -グロブリンの合剤、それをクロラムフェニコール単独の場合とくらべてみますと、クロラムフェニコールでは200ミリグラムパーキログラムで、50%生存効果、グロブリンの合剤の場合には、30ミリグラムパーキログラムで、明らかに延命効果があり、さきほどの肺炎菌、あるいはブ菌と同様の併用効果をもとめております。

司会 ありがとうございます。

須山先生。

須山忠和(金沢大学) 9ページから15ページまで(p.260~263)を御覧いただきます。わたくしたちは、 $\gamma$ -グロブリンと各種抗生物質との併用効果を、肺炎球菌、サルモネラ菌、およびブドウ球菌の感染マウスを用いて、実験治療をおこないました。

実験方法は、テキスト9ページの左下に表示したとおりでありまして、それぞれの菌を感染させた後、4時間目に各種濃度の抗生物質および $\gamma$ -グロブリンを、別々にマウスの筋肉内に投与いたしました。

効果判定は、肺炎菌感染症の場合は、使用マウスが72時間以内に50%の致死をおこす菌量から、右下の1に示した相乗効果指数を求めて判定いたしました。

サルモネラ感染症の場合も同様であります。判定を7日のLD<sub>50</sub>でおこない、やはり同様、相乗効果指数を求めました。

ブ菌の場合は、生存率および腎臓癒の程度から効果を判定いたしました。

実験結果の詳細は、テキストの10ページから15ページにかけて表示してありますが、それらを総括して、結論のみをかかげましたのが、9ページの上の部分の表で、これを御覧いただきたいと思ひます。

この表のなかでプラスと書いてあるのは、併用効果のあつたもの。マイナスは効果のみられなかつたもの。クエッションマークは、効果の疑わしいものでありまして、これのなかには、もともと菌が抗生物質に対して感受性をもたなかつたものも含まれております。

この表からおわかりのとおり、使用しました1番から12番までの各種抗生物質ならびに化学療法剤のうち、1番目のクロラムフェニコール、7番目のオキシテトラサイクリンが、使用したすべての菌に対して有効であることがおわかりであると思ひます。カナマイシン、あるいはテトラサイクリンといったものが、それに次ぎます。

そのつぎに、テキスト15ページ、下にお示ししましたように、こんどは合剤であるクロラブリンと、さらにテトラサイクリン、またはオキシテトラサイクリンとの併用というものを、肺炎菌感染マウスに用いて、同様に効果を72時間以内のLD<sub>50</sub>に求めてみましたところ、テトラサイクリン、またはオキシテトラサイクリンの20ミリグラムパーキログラムで相乗効果のあることが明らかにされたわけです。

結局、このような抗生物質と $\gamma$ -グロブリンとの併用効果を求めるためには、 $\gamma$ -グロブリンの投与量は、このマウスの実験で27.5ミリグラムパーキログラム以上が必要でありまして、また、抗生物質の投与量が過度にちいさいときは、併用効果がまったく失われることがわかつた次第でございます。

以上でございます。

司会 併用効果はある、というお話でございます。

つぎは三橋先生。

三橋進(群大) わたくしのほうは、研究室で免疫の実験に使われておりますところのマウスと、サルモネラ・エンテリイーチジスの組合せの実験をおこないました。

これがヒトにどのような感染症があるということは、あまり考えられませんが、これはいわゆる実験チフス症としての、細菌学界でよく用いられる組合せであります。

これを用いてみますと、少量の致死量、MLD 程度の致死量では、クロラムフェニコールもクロラブリンも、ともにきわめて有効でありまして、その差をみつけることはできませんので、1,000 MLD をチャレンジいたしまして、これに対してクロラムフェニコールとクロラブリンの効果をみていつたのでございます。

ところが、これは長くつづけますと、両者ともひじょうに有効でございます。そうして、その治療効果は、両者にその差をみつけることはできませんので、7日程度で注射を中止いたしますと、これはやはり、死亡するマウスがでてまいります。しかしながら、その間にも、両者に有効の差をみとめることはできませんでした。

それから、注目すべきことは、両者、きわめて有効でありまして、助かったマウスの全身臓器内には、生菌がたくさんおられます。この動物はまた、ひじょうに強い免疫を獲得していることでございます。

このように両者の差をみつけることはできませんので、こんどは感染実験内において動物体内の臓器内における菌数を比較してみたのであります。それは17ページ(p.264)でございますが、このデータによりますと、この感染を受けると、この動物の菌数が6時間後に一たん減少しますが、その後、ひじょうにきれいなカーブをえがいて上昇して、動物は死亡するのであります。そのような動物に対して、クロラムフェニコールおよびクロラブリンを投与いたしますと、急速に臓器内菌数は減少し始めてまいります。そうして——しかしながら臓器内菌数をゼロにすることは、ひじょうに困難でございますが、このままの状態を動物をずっと生かしておくことは、できるのでございます。しかしながら、結論から申しますと、クロラムフェニコールおよびクロラブリンによつて、臓器内菌数の減少に差をみつけることは、できなかったものでございます。

以上でございます。

司会 これはネガチブのデータであります。この条件におきましてネガチブの結果でございます。

最後に長谷川先生。

長谷川 勢(怒大) 18ページ(p.265)を御覧いただけます。動物実験のところは、かんたんに申しあげます。

わたくしたちもマウスの尾静脈から病原性ブドウ球菌を注入いたしまして、実験的ブ菌感染症をおこさせまして、この18ページの上の表にございますような5種類の治療群に分けて、治療効果を剖検による腎内の細菌測定という方法によつて比較いたしました。

上の表は、この数字はそれぞれの細菌数でございます。下にかかげました図のほうは、その経過をグラフで

あらわしたものでございます。

最も効果のすぐれておりましたものは、クロラムフェニコールと $\gamma$ -グロブリンの併用治療群でございます。そのつぎがクロラムフェニコール、 $\gamma$ -グロブリンの合剤治療群；3番目がクロラムフェニコール単独治療群、そのつぎがペニシリンGと $\gamma$ -グロブリン併用治療群、最後の5番目がペニシリンG単独治療群、こういう順序になつております。

司会 ありがとうございます。

以上の動物実験も、やはり生体内における併用効果をあらわしているものでございまして、その結果を評価するのは、はなはだ大切だと思ひます。ちょうど昨日のシンポジウムで、菌の感受性と臨床効果がございましたが、あれと似たところがありまして、要するに、一つのルールをきめてから土俵に上つて行くわけではありませんが、ルールが各自まちまちという点がございまして。これは、たとえば何をもちて有効とし、何をもちて無効とするかという、その見方について何回か集つて話しまして、かなり調整はとりましたけれども、しかし、それはひじょうにむづかしい、個人的の主観的相違がございまして、こういうパネルにおきましては、どうぞ聴衆のほうにおいて評価をしていただきたいと考えております。

たとえば、この動物実験におきまして、サルモネラに対して須山先生のほうはポジチブ、三橋先生のほうはネガチブというのがございまして、その点、どうしてこういうのが出たのか。それについて三橋先生、なにか、ご意見ありますか。

三橋 一つはこう考えます。須山先生のほうは、7日での生死の判定をもつて、7日でのLD<sub>50</sub>をもつて判定されております。サルモネラ感染症というのは、わたくしたちのは少なくとも4週間おいて、その生死をみて判定するのがふつうでございます。免疫効果の場合でも1ト月後に判定しております。その点で、あるいは差が出たんじゃないかと思ひます。

司会 実験方法につきましても、いろいろ検討しなくちゃならないことが、また出てくるのかも知れませんが、それから、この場合に、動物実験の際に、菌により差が、いままでちよいちよい話題に上つております。それから、抗生物質による差もあるようでありますが、須山先生のところは一番くわしくやつておられるのですが、クロラムフェニコールと $\gamma$ -グロブリンの併用だけでなく、そのつぎはテトラサイクリンでしたか。

須山 オキシテトラサイクリンです。

司会 テトラサイクリンのほうはどうですか。

須山 これも同じ傾向を示しますが、使用する菌株によりましては、効かない場合がありうる、ということで

ございます。

司会 実験条件によるわけですね。

須山 ある設定された条件においては効く、ということだと思います。

司会 そうだと思います。なぜ、こういう差が出てくるかということは、なかなか、むつかしいことだと思います。

それからもう一つ、この場合にはたいいマウスが使われております。ヒトの  $\gamma$ -グロブリンをマウスに使って、しかもよい効果が出ているという点、そういう問題が、あとまで尾をひいていくわけでございます。

それでは、いままでのを総括してみますと、要するに、生体内ではなんらかプラスになる方向に働いていそうだ、ということでございます。

そこでこれから、それでは、そのプラスに働いている理由はなにかということに入つていただきたいと思ひます。

まずインビトロで、細菌に対する影響に、なにか差があるだろうか、ということについて、まず第一に中沢先生、おねがいます。

中沢 最初、20 ページ (p. 266) を御覧いただきたいと思ひます。

この実験ではストレート法によりまして、クロラムフェニコール単独に、ある量のガンマグロブリンを加えた場合、果して細菌に対する発育阻止力が強くなるかどうか、という点を検討したのでございますが、使用いたしました菌種は、6 菌種 10 株でございます、その表に 1 から 10 まで書いてございます。

だいたい、これらの菌種は、2.5 が最小発育阻止濃度でございます。それにいろいろな量の  $\gamma$ -グロブリンを足しまして、ストレート法と定性法によつて検討してみましたのでございますが、クロラムフェニコール単独に比較いたしました、たとえば  $\gamma$ -グロブリンを 2 ミリパー cc、2 ミリまたは 4 ミリ入れましても、最小発育阻止濃度には、あまり変化がなかつた。大差がなかつた。という結果でございます。

つきまして、19 ページの表でございます。これはまた別な観点から検討してみたのでございますが、それはわたくしどもが日常使用しております抗生物質定量に使用いたしますところの溶連菌の重層培地がございませぬ。そこに  $\gamma$ -グロブリンを希釈いたします。それから対照といたしましては、馬血清で希釈いたしましたものを重層いたしました、ある一定期間培養しまして、その阻止体の長さを計つてみますと、御覧になりますように、 $\gamma$ -グロブリンでクロラムフェニコールを希釈したほうの阻止帯の長さが、多少、わずかながら長く

なつている、というような結果が出ております。\*したが、いまして、検討のいかんによつては、ある程度、発育阻止という面で、 $\gamma$ -グロブリンの併用が影響しているのかと思つているわけでございます。

司会 たしかにそういう傾向が出ておりますけど、臨床的に、この程度の差で有意義といえますか。

中沢 この点は、のちほど、いろいろお話が進みますから、述べさせていただきたいと思ひます。

司会 そうおねがいます。

それでは、つき、紺野先生。

紺野昌俊 (東大分院) わたくしのほうは 21 ページ (p. 267~268) です。

各種抗生剤と  $\gamma$ -グロブリンの協力作用をしらべる目的で、カップ法とチューブダイリュージョン法と、2 方法をおこないましたが、結論といたしましては、これらの 2 方法では、クロラムフェニコールのほかにも、テトラサイクリン、ペニシリン G、エリスロマイシン、カナマイシンについても調べましたが、協力作用は認められませんでした。

図の 1 と 2 は、協力作用があると考えられるような、細菌の発育阻止帯は認められなかつたことを示しております。

それから 22, 23 ページ。これは 209 P 株と、患者より分離しました黄色ブドウ菌で、チューブダイリュージョン法により、調べたものでございますが、これも協力作用は認められません。

司会 これは試験管内では CP、ペニシリン G、TC、KM、EM に対して、 $\gamma$ -グロブリン併用効果はない、ということですか。

紺野 はい、そういうわけです。

司会 そのつきは長谷川先生、おねがいます。

長谷川 24 ページ (p. 269) を御覧いただきます。

上の段の 3 つの図に示しましたように、わたくしたちは黄色ブドウ球菌 209 P 株を用いまして、試験管内において増量的に継代培養法によりまして、ペニシリン G、クロラムフェニコール、テトラサイクリンに対する耐性を獲得させまして、同時に、培地中につねに  $\gamma$ -グロブリンを加えておきまして、同様の実験をおこない、比較してみたのでございますが、それぞれの図に示すように、どの薬剤につきましても、 $\gamma$ -グロブリンを併用することによつて、耐性獲得の遅れるということが、うかがわれるのでございます。

また量的関係も成り立ちまして、 $\gamma$ -グロブリンの量を 10 ガンマパー cc よりも、100 ガンマパー cc とすることによつて、この遅延効果はさらに一層著明となりませぬ。

菌を枯草菌 PCI 219 株に変えまして、下の段の左側の図のように、オレアンドマイシン耐性獲得に対して同様の実験をおこなってみたのですが、結果はまったく同様でございます。

つぎに下の段のまんなかの図でございます。1 剤に耐性をえましてブドウ球菌というものは、他の薬剤により早く耐性をえる、そういう性質をもつことが多いのですが、この図では、 $\gamma$ -グロブリンがその特性を抑えて、やはり同じような耐性獲得防止作用をもっているのではないか、ということを示しております。

つぎに右の図でございますが、これは  $\gamma$ -グロブリンがそうとう粘稠度の高いものでありますことに着目いたしまして、培地内で抗生剤の細菌におよぼす作用を物理的にはばむものではないか、ということを考えましたので、 $\gamma$ -グロブリンと同じ粘稠度のアラビアゴム溶液を調製いたしまして、これによつて同じ実験をおこなつてみたのでございます。その結果、 $\gamma$ -グロブリンのような耐性獲得を遅延させるというような成績は、まったく認められませんでした。

つぎに 25 ページでございますが、上の段の 2 つの図は、ブドウ球菌 209 P 株、それからペニシリン G に高耐性をえせしめたブドウ球菌 209 P 株、これをそれぞれブイヨン中に培養いたしまして、そのなかに  $\gamma$ -グロブリンを加えた際の菌増殖の変化を、菌数を算定することによつて検討することにしたのでございますが、 $\gamma$ -グロブリンは、これらの菌の発育は多少とも阻止し、量が多いほど、その作用もいちじるしいのでございます。そうしてその作用は、病原性株に対して一層強いということが、下の段の左側の図でおわかりいただけるかと思ひます。

下の右のほうの図は、感受性株、耐性株を混合培養いたしましても、 $\gamma$ -グロブリンを加えると、感受性株単独培養の場合より、さらに菌増殖が少ない、という成績が示されております。

以上でございます。

司会 たいへんおもしろい成績だと思ひますが、この耐性獲得防止の現象を、すぐ臨床的の效果に結びつけるお考えですか。

長谷川 いえ、今回とくにこういう実験をインビトロでおこなつて、こういう成績であつた、ということでございます。

司会 それからもう一つ、25 ページの、差がだいたい試験管 1 管くらいのズレだと思ひますが、その再現性はどうですか。実験をくりかえして、何回でもそういうふうに出ますですか。まだ、そこまでやつてらつしやいませんか。

長谷川 もつと検討したいと思います。

司会 ありがとうございます。

それでは、そのつぎ、荒谷先生。

荒谷 26 ページ (p. 270) でございます。

大腸菌の発育におよぼす影響を、クロラムフェニコール、ならびに  $\gamma$ -グロブリンとの合剤の 2 つについて検討いたしました。

いずれも、下に横にとつてあるのが薬物の濃度で、0.1 mcg から 1 mcg にかけて、菌数が明らかに減少しております。これを MIC といたしますと、クロラムフェニコールとクロラブリンは、まったく差をみとめません。さきほどの中沢先生、紺野先生の大腸菌の実験と同じ結果をえております。

司会 ありがとうございます。

これまでが、インビトロで細菌に対する影響をみられた方たちなんです、結果は、方法論がちがうためかも知れませんが、だいたいポシティブに出るのと、ネガティブに出る方と、半々くらいになつております。これに対して、なにかご意見ありませんですか。時間がいま 1 分余つておりますから。

はい、どうぞ。

長谷川 わたくしのおこないました実験は、さきほどおつしやられた中沢先生、紺野先生の、 $\gamma$ -グロブリンと抗生剤の併用効果ということでなくて、 $\gamma$ -グロブリン単独のインビトロのなかでの細菌に対する増殖阻止作用とか、あるいは耐性獲得阻止作用というものについて検討いたしましたので、その点、ちよいとデータに……。

司会 単独の作用ですね。はい、わかりました。三橋先生、なにか、ご意見ありませんか。

三橋 わたくしのほうも、試験管内でサルモネラに対する  $\gamma$ -グロブリンとクロラムフェニコールの効果をみたんですけども、試験管内では、みなさんと同じで、まったく変化ございませんでした。また添加したために作用が劣る、ということもございませんでした。

司会 はい、ありがとうございます。

それでは、そのつぎの問題にうつります。つぎの問題は、 $\gamma$ -グロブリンの併用ということが、抗生物質の吸収排泄というメタボリズムに、なにかプラスの效果があるか。あるいは組織との親和性を増して、臓器内濃度が高まるか、という点を扱いたいと思ひます。最初に紺野先生。

紺野 27 ページ (p. 270~272) です。

まず小児におけるクロラブリンの血中濃度ですが、クロラムフェニコールとクロラブリンのクロスオーバーを 3 例、それからクロラブリンとクロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリンを別々に注射したものとクロスオーバー

—1例ですが、平均値をみますと、クロラブリンとクロラムフェニコールに、とくに有意と思われる血中濃度の差は認められませんでした。しいていうならば、筋注してから2時間ぐらいまでは、クロラブリンの血中濃度がやや高い。2時間以後はクロラムフェニコールの血中濃度のほうがやや高い、という程度のものでした。

つぎの28ページには、クロラムフェニコールの血中濃度は、わたくしたちは通常、バイオアッセイでアクティブのものだけを測っておりますが、クロラブリンとクロラムフェニコールとの間に、なにか有意の差があるのではないかと考えまして、バイオアッセイのほか、クロラムフェニコールの化学定量をも一緒に測定してみました。図に示しますように、化学定量と生物学的活性のクロラムフェニコール値の比率は、ほとんど並行しております。さきに述べました血中濃度と同様、しいていえば、クロラブリンのほうが筋注後2時間までは血中濃度がやや高く、筋注後2時間以後はクロラムフェニコールのほうがやや高い傾向がありましたが、臨床上とくに有意の差はあるとは考えられません。

つぎの29ページですが、尿中排泄量を血中濃度と同時に測定した成績について申し述べます。

尿中排泄量になりますと、血中濃度と多少異つております。ニトロでみますと、尿中排泄は、図に斜線で書いたクロラムフェニコールのほうが、時間の経過とともに次第に多くなり、アクティブなクロラムフェニコールも時間の経過とともに、かなり排泄されます。これにくらべて、図に黒く塗つたクロラブリンのほうは、尿中排泄はニトロもふくめて、クロラムフェニコールより少ない、ということになります。しかしながら、百分率としまして、尿中排泄率でみますと、ニトロでも、クロラムフェニコールで投与量11.6%、クロラブリンで7.8%で、これも臨床上、有意な差であるかどうか、ということとはわかりません。まあ、そういうところです。

司会 だいたいにおいて、両者に差なし、ということですね。

つづいて中沢先生。

中沢 30ページ(p.273)に成績がございますが、最初はクロラムフェニコール単独と、製品化されましたクロラブリン、クロラムフェニコールの含有量はおのおの0.2グラムになつております。

それを学童期の小児3名にやりまして、1, 3, 6, 12時間目の血中濃度を、型の如くバイオアッセイによつて定量してみた平均値でございますが、多少クロラブリンのほうが、血中濃度が全般的に高くなつていて、というような結果でございます。

なお、その分離いたしました血清を、氷室に3日間放

置して、さらに定量してみましたところが、そこに大きな差が出てきたのでございます。と申しますのは、クロラブリンをやりましたときのクロラムフェニコールの含有量というのが、クロラムフェニコール単独を注射した場合の血清と比較しますと、これは偶然かどうかわかりませんが、ぜんぜん、クロラムフェニコールの場合はゼロになつて、測定ができなかつたのです。ところが、クロラブリンをやつた血清は、3日後におきましても、相当量のものでそこに含有されておつたというのが、大きな差であつたように思つております。

下の2つの表は、これは臓器内の濃度を検討する目的から、ラットにプロキロ50になよるようなクロラムフェニコールの量を注射いたしまして、諸臓器の含有量について検討してみました。2匹の平均値でございます。

この点でひじょうに特異な点は、30分目、要するに注射いたしまして初期には、いずれの臓器におきましても、クロラブリンの濃度のほうが高いのでございますが、それが1時間、6時間目になりますと、ほとんど差がなくなつております。だいたい同じでありまして、初期における濃度、諸臓器内含有量が高くなる、という結果でございます。

司会 初めの、保存しておいてアクティブのもの減り方が少ないといひますか、あるいは逆に、ノンアクティブのものがアクティブになるのかも知れませんが、その点、ちよつとおもしろいことだと思ひます。どうかひよつと、おやりになつて、教えていただきたいと思ひます。

いままでが人間にやりました場合で、しいていえば、初期の血中濃度が高いか、というようなことだと思ひれます。

あとの3人の方は、マウスにおける血中濃度と臓器内の問題でございます。市橋先生。

市橋 31ページで(p.273)でございますが、さきほど述べましたように、肺炎球菌感染マウス治療実験におきましては、みごとと思われるようなクロラムフェニコールと $\gamma$ -グロブリンの併用効果をみとめましたので、しらべました血中濃度がこれでございます。

10匹を1群といたしまして、クロラムフェニコール単独6ミリを筋注いたしました群と、同量のクロラムフェニコールと $\gamma$ -グロブリン、これは45ミリとあるのを15ミリとご訂正ねがいたいと思ひますが、併用群をそれぞれ2組やりまして、成績を判定いたしました。その平均値の血中濃度の消長を比較した表でございます。

いずれも血中濃度の高さ、持続時間に、有意の差は認められませんでした。2時間ごとの観察で、筋注後10時間目には、証明できないような成績でございます。

血中濃度の観点からは、やはり併用効果の優秀性は説明できませんでした。

司会 つぎは荒谷先生。

荒谷 32 ページ (p. 274) の図 1 で、クロラムフェニコール、ならびにクロラブリンは、いずれも 200 ミリグラムパーキロをマウスの背部皮下に注射いたしました。30 分後には 20 ないし 40 ガンマーパーミリリッターの血中濃度を認めております。この際、血中濃度と臓器内濃度の消長をみてみますと、血中よりも臓器内濃度のほうが高い。したがって、臓器内に移行しやすい薬物と観察されます。

クロラブリンとクロラムフェニコールを比較してみますと、33 ページに示しております図 2 でございます。上から血清、肝臓、腎臓、肺、ならびに心臓におきましては、クロラブリンが 30 分から 6 ないし 12 時間の間は高値をみとめております。このようなことは、排泄の問題もからみましようが、血清タンパクとの結合、あるいは臓器内における、これら薬物のインアクチベーションもからんでいるものと考えております。

司会 臓器内濃度は、 $\gamma$ -グロブリンの併用、クロラブリンですね。それによつて高くなるということで、血清内濃度につきましては、さきほどの市橋先生のとときと、ちよつと食いちがいがあるようであります。

つぎは長谷川先生。

長谷川 34 ページ (p. 275) を御覧いただきます。

ラットを用いまして、クロラムフェニコール単独、それからクロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリンを併用、もう一つ、クロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリンの合剤、という 3 つのものにつきまして、その投与時の各臓器内濃度ならびに血中濃度を測定いたしましたのが、この表でございます。その数値は、各剤の投与量それぞれの成績でございます。上のほうに筋注いたしましたときの投与量を示してございます。

肺、肝、腎、脾、および血液のどれをみましても、クロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリンの合剤の値が最も高く、その次が、わずかな差ではありますが、クロラムフェニコールと  $\gamma$ -グロブリンと併用したときの値となつております。3 番目がクロラムフェニコール単独投与の成績でございます。

つぎに 35 ページでございますが、これらのものを図示しております。

尾静脈からブ菌を注射いたしまして、実験的にブ菌感染症をおこさせたラットと、健常ラットとを比較してみましても、感染ラットのほうが、健常ラットにくらべて、血中濃度も、また臓器のなかの濃度も、ともに僅かずつ高い値を示しております。

以上でございます。

司会 いまのような結論でございまして、マウスの場合ですが、臓器内濃度はすべてポジティブにでているようでございます。しかしヒトの血中濃度およびマウスの血中濃度では、必ずしも一致したデータが示されておられません。それから臓器内濃度に差がありますが、その意味づけといえますか、これは、すぐ臨床に結びつきうる程度の差でしょうか。長谷川先生。

長谷川 いいえ。そうはいちがいにいえないと思うんでございます。

司会 やつぱり、たしかに差はある。しかし臨床に結びつけるのは、ひとまず保留というところでしょうか。

長谷川 ということは、このくらい差があつたとしても、臨床的になにも併用しなくとも、臨床効果としては十分に認められることでしょうから。

司会 はい、わかりました。

そこで、いままでこの吸収排泄実験をやつておられない方が、すこしおられると思うんですが、その方にすこし意見をきいてみたいと思います。いままでの成績をごらんになつて、どういうふうに感ぜられますか。堀先生。

堀 とくに、この合剤が、いままでの実験を拝見してみますと、顕著な効果があつたとは、わたくしは考えられないと思います。有効ではあるかも知れないけれども、とくに、それがはなはだしく有効だつたというのはいくらも……。

司会 有効というのは、誤解を招きますから、臨床的な問題じやなしに、どこか臓器内の濃度を高めるとか、そういう意味ですか。

堀 ええ。あまり特異な差違はなかつたんじゃないかと思ひます。

司会 三橋先生はいかがですか。

三橋 まずインビトロの実験をみますと、どこでも薬効が高まつてないんですね。それから、一つは慈恵のお仕事ですが、ミュレーションレートがおさえられるというんです。それが遺伝学的にいうと、重大なことなんですけれども、ミュータントが出るということは、これは一つの菌のもつレートの一定の割合で出るとは、きまつているのでありまして、いまそういうふうと考えている方は多いんですね。それに対して  $\gamma$ -グロブリンが添加されると、そのレートが少なくなるということが真実だとしたら、ひじょうに注目すべき事実だと思ひます。

司会 それはひじょうにいいアドバイスを受けました。ありがとうございます。

それではその次の問題に移りたいと思います。つぎは薬効、いわゆる作用機転とは、ちよつと離れますけれど

も、クロラブリンという製剤の薬理学的作用を、かんたんにとりあげておきたと思います。それをくわしくお調べになりました荒谷先生、どうぞ。

荒谷 結論からさきに申しますと、クロラムフェニコールに $\gamma$ -グロブリンを加えまして、毒性が上がるようなことは認めておりません。

まず別紙の表1の急性毒性 ( $LD_{50}$ ) から観察いたしますと、クロラムフェニコールでは1.63 g/kg に対しまして、クロラブリン合剤におきましては、2.5 g/kg となっております。

そこで、このような毒性の低下を、 $\gamma$ -グロブリンとクロラムフェニコールを別々に投与した場合にも認められるかどうかを、Bの表に示しております。 $\gamma$ -グロブリンを1~3 mg/g、ひじょうに大量であります。これを前処置した場合のクロラムフェニコールの死亡率は、100 から70、30 と $\gamma$ -グロブリンの添加量を増加いたしますと、明らかに死亡率が下つてまいります。

つぎに慢性毒性について申しあげますと、これは36ページ (p. 276) 図1でございます。クロラムフェニコールの量に換算いたしまして、20~40 mg/kg を60日間、脊部皮下に1日1回、マウスに適用いたしますと、コントロールのマウスでは、5~6 g の体重の増加を示しております。図に示しますように、いずれの投与群におきましても、体重の消長から、また死亡率の面からも、差はございません。コントロールとまづたく差はございません。

つぎにもう一度、別紙に戻りまして、表2でございます。

摘出臓器としては、心臓、腸管、耳殻、血管、また血圧、呼吸について、作用態度および最小作用濃度の両者から観察いたしまして、クロラムフェニコールとクロラブリンの間に相違は認められません。

つぎに表3でございます。

臓器としては肝臓をえらびまして、その場合の両薬物の結合、不活性化率を検討しております。実験方法は、記載してありますが、ここでハッキリ観察されましたことは、血清中における不活性化のほうが、肝臓内における不活性化より少ない。このことでございます。以上。

司会 そうしますと、急性毒性はガンマグロブリンの併用で低下するということが、それから肝臓での不活性化が少ないということですね。それはやはり臨床のほうに、少なくともプラスに向いているデータだ、というようにお考えになるわけですね。

荒谷 はい。

司会 ありがとうございます。

つぎは三橋先生。

三橋 マウスの体重は、夜と朝でちがうのでありますけれども、その体重を一定の時間をきめて計りますと、わたくしたち感染実験の場合には、ひじょうによい指標になるのであります。したがって、クロラムフェニコールおよびクロラブリンをさしまして、その体重を長期にわたつて、1群10匹づつ使つて計りました。

そのデータは38ページ (p. 277) にございますが、これもあまりみごとなデータでないで申訳ないですけれども、あまり両者の間に差がないということ。もつとも、これはヒトの $\gamma$ -グロブリンですから、マウスに対して当然異物であります。逆に考えますと、クロラムフェニコールと $\gamma$ -グロブリンが混つた状態でも、クロラムフェニコールより毒性が高いとはいえない、ということだと思います。以上です。

司会 ありがとうございます。

以上はクロラブリンという一つの製剤が、その効果は別として、少なくとも毒性に関しては、悪いほうには働かない、ということが考えられます。

そのつぎの紺野先生、どうぞ。

紺野 39ページ (p. 278) を御覧になつていただきたいと思ひます。

クロラブリン製剤の検討です。諸先生方のご発表を、いろいろ聞いておりますと、ポジティブのデータのなかでも、なにか多少のバラツキがある。ネガティブのデータもある。なにか、かなり差があるように、わたくし、感ぜられるんですが、わたくしたち、じつは血中濃度を測定する症例をふやそうと考へまして、さきにお話ししました量の倍量の20 mg/kg の筋注をおこなつて測定をしたわけです。ところが、こんどはクロラブリンであまり血中濃度をみとめることができなかったわけです。血中濃度ばかりか、尿中への排泄も、ほとんど認めることができない。それでクロラブリンのロット  $CO_7$  とロット  $CO_9$  について、生物学的活性値を測定してみたのですが、スタンダードにくらべてかなりの差がみられました。このような点、クロラブリンは製剤としてももう少し検討する必要があるのではないか、というように考へております。

司会 そうすると、臨床を除きまして、動物実験でのバラツキというものの原因の一つに、クロラブリン製剤の不安定性ということ、いま言つたわけですか。

紺野 そうハッキリ断定していいかどうか、わからないですけれども、多少とも関連がありうるかも知れない、ということです。

司会 そういうこともあるかも知れない、ということですね。これは別にクロラブリン製剤の臨床効果に対して、とやかくいうわけではないのでありまして、製剤の

安定を、わたくしたち臨床家はねがわなくちやならないと思ひますし、また、それが正しい評価をうる一つの道だと思ひますので、そのデータをそのまま示されたものだと思ひます。三橋先生、これと同じようなご経験がある、というようなお話でしたが。

三橋 わたくしのほうも、じつは依頼されましたときに、そのサンプルをそのまま信用しないで、実験前に計つてみたのでありますけれども、やはりロットびんのなかでも、クロラムフェニコールの単位に差がございます。この場合はクロラムフェニコールに $\gamma$ -グロブリンを加えたために、単位が低下したということかと考えまして、インビトロでみたのでありますけれども、そういうことがないので、むしろバイアルに入れるときのエラーだと判定いたしまして、わたくしのほうでは、それをクロラムフェニコール等価に直して実験しております。

司会 ありがとうございます。いまの場合、ロットが一致しておりますので、ご使用になるときは、そういう点に注意をする必要があるかと考えます。

それでは、以上をながめてみますと、初めの臨床的使用および動物実験においては、さきほどからいいますように、ポジティブの面に向いたものが多い。それからインビトロに関しましては、ある程度のポジティブのものも出ておりますが、まあ、総体としてながめてみますと、プラスともマイナスともいえないという点、そういう印象をわたくしは受けるのでございますが、みなさま方はいかがでございましょうか。

そうなりますと、こんど残された道といひますのは、これはクロラブリン、あるいは $\gamma$ -グロブリンとの併用というものが、もしいいとすれば、それは生体のなかでなんらかの機転を通じて感染症の治癒にプラスに働いている、ということかと思ひます。その点に入つてみたいと思ひますが、どなたでも、まつききに考える、 $\gamma$ -グロブリン中にふくまれる抗体が作用するものがどうかという点で、これは文献によりますと、あまり関係しないというふうに書いてあるのでございますが、このパネルのなかでそれをやられましたのは、中沢先生でございまして、どうぞ、ご意見をうかがいます。

中沢 わたくしたちのおこないましたのは、各社から発売されております日本製の $\gamma$ -グロブリン、および外国製の $\gamma$ -グロブリン中のチフス、パラチフス、それらに対する凝集値でございまして。もう一つは、スタヒロに対しますアンチコアグラゼの値を測定してみました。

40 ページ (p. 279) にその成績がございまして。これはチフス、パラチフスに対する凝集素の含有量でございまして。御覧になりますように、ある程度全部含有してお

ります。高いものでは 256, 512 倍というようなものもございまして、まあ、大差がないというような値でございまして。

なお、アンチコアグラゼの成績につきましては、表には書いてございせんが、外国製の B 社のものが、これはかなり高い、64 倍程度の値をもつている、というのがございまして。

外国製のものに比較しまして、日本製のものは、やや低い結果でございました。以上でございまして。

司会 これはちよつとわたくしウィルス病学をやつておりますものですから、一言させていただきたいんですが。

抗体のほうからいいますと、国産の $\gamma$ -グロブリン剤は、たとえば麻疹中和抗体に関しまして 1,400~2,800 単位/cc。これは中和する単位ですが、それくらいのパラッキがあります。これは 500 人以上の血清をプールしてつくつておりますから、原料じやなしに、製造過程における差だろうと思ひます。クロラブリンの効果に抗体そのものが関係してるとは、わたくし、申しません。しかし含有量にかなりのパラッキが、 $\gamma$ -グロブリンに対してはおこつてまいりますので、クロラブリンでも当然おこつてくると考えております。

つぎに $\gamma$ -グロブリンを注射しましたあとは、人体内でどういうふうに移るかということについて、慈恵の堀先生。

堀 テキストの 41 ページから 43 ページ (p. 279~280) を御覧になつていただきますが、まずヒト $\gamma$ -グロブリンを、表に示しますように、小児に対し 30 mg/kg、つぎのページでは 40 mg/kg、そのつぎのページでは 50 mg/kg づつ 1 回筋注しまして、その後の血中の $\gamma$ -グロブリンの分核の推移を観察しますと、各群とも 1 週間目ぐらゐから、 $\gamma$ -グロブリンの百分率が上昇し始めまして、そのピークは 2~3 週目にあたります。そうして、その後は次第に低下していくようであります。

表示しませんでしたけれども、各群とも、注射後 3 日までの $\gamma$ -グロブリンの分核の変動をみますと、その百分率にいちじるしい変動はありませんでした。

一方、P<sup>92</sup> をラベルしたヒトの $\gamma$ -グロブリンをヒトに接種しまして、その後の $\gamma$ -グロブリンの消長をみた場合に、接種した $\gamma$ -グロブリンは、接種後 3 日までは血中にあまり認められない。そうして 2, 3 週後に、 $\gamma$ -グロブリン量が減りつつあるにもかかわらず、全体の $\gamma$ -グロブリン分核が増加している、というような成績を報告している人もあります。

以上、 $\gamma$ -グロブリン注射直後には、 $\gamma$ -グロブリン分核の変動はいちじるしくなく、変動のピークが 2, 3 週目

にみられるような傾向がある点、また、注射した  $\gamma$ -グロブリン量と変動率との間に明らかな相関がみられない点から推測しまして、注射後 2~3 週目にみられる  $\gamma$ -グロブリンの上昇は、注射された  $\gamma$ -グロブリンそのものによるかも知れませんが、 $\gamma$ -グロブリンを注射することにより、生体の  $\gamma$ -グロブリン産生機構を刺激して、そのために遅れて  $\gamma$ -グロブリン分割の上昇がみられるかも知れません。詳細は今後の研究にまたなければならぬと思います。

司会 一つの興味ある生体反応だと思えますが、この現象を、さきほどからくり返しておりますように、臨床効果、しかも、わりに早く現われるものに結びつけてお考えになりますかどうか。

堀 いや、それは別個で、ただ、こういうふう実験的になつた、という……。

司会 では、一つの現象として御覧いただきたいと思えます。

それから最後に、横浜市大の入江先生に、 $\gamma$ -グロブリン併用の際の喰菌能の変動という問題を扱っていただきたいと思えます。

入江英博(横浜市大) わたくしどもは、感染症の際にクロラムフェニコールを使ひまして、その個体の白血球の食能、あるいは食菌能が、どう影響されるか。クロラムフェニコールとクロラブリンを比較して、動物実験、あるいは臨床的に実験をしてみました。

44 ページ(p. 281~282)に示しておりますのは、左がブ菌 209 P で感染をおこさせまして、感染後に  $\gamma$ -グロブリンを投与した場合。右がクロラブリンを投与した場合。それから表がございませぬが、クロラムフェニコールだけを使った場合。この 3 つのデータを出したんですが、それを図で示しましたのが 45 ページでございます。

45 ページの図の上のほうは、食菌能でございます。これにクロマイ単独の線がもう 1 本入るのでございますが、だいたいクロラブリンと同じような傾向でございます。下は、クロマイ単独を、黒く塗らない三角でございますが、入れておりますが、これですと、ややクロマイ単独のほうは上昇がいいようでございます。これはクロラブリンの使用した量が、クロマイより少なかつたためかと思われませぬ。

そのつぎに 46 ページを御覧ねがいたいんですが、臨床的なものでございます。

肺炎、気管支肺炎 12 例にクロラブリンを用いましたのが、左の表でございます。

右はその他の抗生剤を使つて治療した肺炎でございます。

これで御覧になりますと、左の表で症例番号に○がづ

いております 2, 6, 7, 8, 10, 11 というのは、貧食率が比較的著明に上昇しております。右の表では、つまり他の抗生剤を使用したほうでは、第 1 例のみが著明に上昇しているでございます。

左のその 6 例の平均と、右の 6 例の平均を図にしたのが、右の下の図でございますが、これですと、回復期には差が出ておりますけれども、左の図の 12 例全部を平均してくらべてみますと、それほどの差は出ないのでございます。しかし、ともあれ、肺炎 12 例にクロラブリンを使ひまして、6 例は比較的著明な貧食率の上昇があつたということは、意味があることだと思えます。

そのほか、敗血症、丹毒、膿胸、化膿性髄膜炎などに使つて、貧食率をしらべておりますが、他の抗生剤を使った場合の比較がしてございませぬので、ここに出してございませぬが、わりあいいい経過であります。上昇率もみられておりますが、数値としては一定しないので、どちらとも申しあげられぬのでございます。

例数が少ないので、なんとも申しあげられませぬが、肺炎ではややいいように思ひます。

司会 ありがとうございます。

最後の喰菌能に対する影響あたりで、なんかポテンティブと、ハッキリいへそうなものが見られるのでありますけれども、これだけで説明できるかどうか、問題があると思ひます。

生体をとおしますと、食菌作用がひじょうに高まつてきますが、オプソニンについてみられた研究、須山先生、ご存じないでしょうか。ご記憶ないですか。神戸の大山先生でしたかね、やられたことがありますね。

須山 わたくしは記憶ないんですけれども。

司会 もし記憶がちがつていたら、恐縮でございますけれども、オプソニン反応、それから凝集反応に関して、 $\gamma$ -グロブリン中にみとむべき抗体がなかつた、という報告だつたと思ひますが、それが生体内では食菌作用を高めていくという点に、一つの興味があるかと思ひます。

これで本日予定していた手持ちの材料を全部出してしまつたわけでございます。まことに申訳ないような、と申しますのは、もつとハッキリ、ピシッとと割り切りたかつたのでありますけれども、パネラーのご努力にもかかわらず、そういきませぬでした。

以上の問題につきまして、パネラーのみなさまの間で、お互に質問がございましたら、ひとつ、ご自由におやりになつてください。時間がありますまで、よろしゅうございます。

中沢 ちよつと入江先生に。

この 1 回、2 回とフアゴチトーゼをみていらつしやるわけですが、そのインターバルは、どうなんですか。

入江 病初期と回復期ですが、患者の……？

中沢 ええ。患者でございます。病期と書きまして、1, 2 とございますね。

入江 入院して来ましてすぐ、最初にみます。治療する前でございますね。あるいは、おもての先生で治療されて来るのもあるんでございますけれども、まあ、とにかく入つて来たらすぐみまして、それから治療を始めまして、急性症状がとれたときに回復期でございます。だから、個人個人で若干ちがうと思うのでございます。

中沢 インターバルがちがうわけですね。そうしますと、その間にいろいろな治療を……。

入江 はあ、やつております。それからクロラブリンだけではクロマイが足りないものですから、これ、ほとんど全部、クロマイを足しております。

中沢 それからもう一つは、クロラブリンとはぜんぜん関係なく、でございますね。抗生物質も使わずに、いまそういう治療法はございませんでしょうが、たとえばサルファ剤だけで治療したときの食菌率というようなものなんかは、先生の教室でこれはご専門でございますので、おやりになつたことがあると思ひますが、やはり相当な差が出るものでございましょうか。

入江 人間で、でございますか。

中沢 人間で。

入江 ほとんど抗生剤を使つておりますので。使つてないのは、ほとんどございませんです。

堀 ちよつと入江先生にうかがいたいんですが、クロラブリンを使つて、食菌能に有効な例がございませぬ。それと、無効というか、〇のついてない例がございませぬ。

入江 ああ、これは無効というのでなくて、著明でないもの、4% 以上あがつてないものでございます。

堀 あがつてないと、あがつてるのと、くらべますと、最初の症状の重篤さにちがひがあるのでしょうか。

入江 〇のついてないのだけを採上げまして、ですか。

堀 〇のついてるのは軽かつたとか、ついてないのは重かつたとか、最初にですね。

入江 そういうことではございませんです。

中沢 ちよつと三橋先生におうかがいいたしますが、先生の感染治療実験の場合でございますね。これは何日目に発症して来るのでしょうか。この菌の場合は。

三橋 この菌の場合はですね。致死量程度を注射しますと、死亡し始めるのが5日くらいからで、それから10日までくらいに間に全部が死亡いたします。

で、症状は、病理の人からいいますと、3つともチフスの急性のやつだ、というような感じですね。

中沢 この場合は感染して何時間でございましたか。治療開始は。

三橋 当日からやるんでございます。

中沢 当日の場合には両者の間の差はなかつたかも知れませぬけれども、発症しまして相当菌がふえてからの治療実験の比較というものはないわけですか。

三橋 ええ、クロラムフェニコール自身も、ずいぶんよく効いてしまうんですね。そのために、もつとこまかくやれば、わずかな差は抽出できるかも知れませぬけれども。

それからもう一つ、この問題でひじょうにむづかしいのは、これはカナマイでもうまくいくんですけども、殺さないでズツともつていきますと、10日過ぎますと、動物が助かつてしまつた場合、ひじょうに強い免疫をもつちやうんですね。それは判定がひじょうにむづかしくなります。

司会 いいですか、それで。ほかにございませぬか。

なぜマウスにヒトの $\gamma$ -グロブリンを使つて有効なんでしょうか。どなたか、ご意見ありましたら。

三橋 これ、ひじょうにむづかしい問題で、わたくしのほうは全部差がなく、なんとも手掛りがないんですけども、いまお伺いしましたところでは、慶応の市橋先生のデータで、ブノイモをマウスに感染させた場合に、 $\gamma$ -グロブリンだけで、ある程度有効なんです。これは一つの可能性は、そのなかに抗体があつたと考えると、ひじょうにぐあいがいんじやないかと思ひます。

もう一つは、入江先生のほうのデータで、食菌能が高まつております。ご存じのように食菌といひますと、抗体抗原が反応いたしまして、それに個体が感応いたしますと、食菌作用がおこるということは、知られていのでありまして、そういうことからいたしますと、もし効くとするならば、一つの可能性は、そのなかに抗体があるんじゃないだろうか。そう思うんでございますが、いかがでしょうか。

ことにインビトロのデータでは、ほとんど差がない。しかしながら、もし生体に入れて有効であるとするならば、一つの可能性は抗体である。そうしますと、これはかなり急性に効かなければならないと思ひます。

ところが、慶応の市橋先生のデータおよび外国の文献は、わたくし、いま初めて伺つたんですけども、クロニツヒなものに効く。そうすると、また別の問題もからんでるように考えます。

司会 ありがとうございます。いまの問題に対して、とくに反論ございますか。

中沢 ちよつとお伺いしたいんですがね、三橋先生のご実験は、人間のチフス性疾患に対するクロラムフェニ

コールとクロラブリンの比較と、それに一致するわけですね。それで諸先生がおられますので、このなかで、ほんとうのチフスにクロラブリンをお使いになつた方がおられるかどうか、きいていただきたいと思うんですがね。

司会 時間がございませんが、もしございましたら。いま中沢博士のいわれたことに、回答をおねがひしたいと思ひますけれども、ございますか。

いらつしやらないようです。なにか、とくに中沢先生、お考えありますか。

中沢 こういう点、臨床的にですね、今後検討していただきたいと思ひます。

司会 ええ、ぜひ、みていただきたいと思ひます。

それから、わたくし、さきほど一言おききすることを忘れたんですが、小児の臨床例ばかり扱ひまして、おとなの臨床例ではどうだつたんでしょうか。長谷川先生、かんたんにおつしやつてください。

長谷川 わたくしの経験だけで申しあげますと、じつはひじょうに症例が少なく、おはずかしいんですが、2例ほどに使用してございます。

1例は細菌性肺炎で、もう1例は胆ノウ炎でございしますが、基因菌は前者がブドウ球菌、後者が大腸菌ということで、どうも効果があつたように、臨床的に判定していいものと思ひます。しかし、あるいは抗生剤単独でも効いたのではないかという気も、あとではいたしますが、とにかく判定としては効果があつたのではないかと、このように考えております。

司会 ありがとうございます。

それから今後のスペキュレーションをやつていただきたいと思ひんですが、これもかんたんに三橋先生、作用機転でも。

三橋 ひじょうにむつかしくて。

司会 もう1分間くらいでおねがひしたいんですけれども。

三橋 なんとも申しあげられないんですけれども、いま申しあげましたように、拝見しましたデータからみますと、慶応の市橋先生のデータのように、直接にγグロブリンだけでも効いているということから、抗体プラス・クロラムフェニコールの作用があるのではないかと。もう一つは、入江先生のデータの食菌の高まり。これも理論からいうと、ひじょうに合うように思ひます。

それから市橋先生のお話では、慢性の骨髄炎にいい。外国の文献ではクローニヒのものにいい、ということになると、どういうことでございますか。そのへんはわかりませんが、なにか刺激とか、そういう現象があるのかも知れませぬ。

司会 わたくしがいうべき結論をまとめていただきまして、ありがとうございます。

中沢先生も一つスペキュレーションがあつたんじゃないかつたでしょうか。

中沢 γ-グロブリンの、そのものの作用としまして、ある量のものを入れますと、アクチビデンするという報告が、かなりございますね。ですから、眠つてるものをさましてやる、というような刺激を与えるのかも知れませぬ。

司会 それも一つの考え方として、けつこうだと思ひます。

それでは、ほんとうに時間がございませんので、場内の方からいろいろ伺いたいんですが、代表といたしまして、石山先生、ちよつと一言だけ。

石山俊次(日大医学部外科) 突然のご指名でございまして、わたくしは本来この問題に対して発言するのに、もつとも不適当な立場にあるかも知れませぬ。ただいろいろアレンジされたデータをおききしまして、なるほど、そうかと思う点と、これから検討されなきやならん、いろいろな問題があるように思ひます。

時間の関係上、ごくかいつまんで、わたくしの感じました総しめくりを申しあげるならば、いまのお話で、インビトロとインビボの問題、そして一方におきましては、人間のクロラブリンを動物に実験して、その結果が人間のクロラブリンを人間に使つた場合の結果を推定しようということでございますので、たいへん問題が複雑になつております。

そこで、これらの点を、今後は充分に分けて検討する必要があると思ひます。もう一つは、やはり抗生物質の作用点。クロラブリンの作用点というような点を、もう少しハッキリしますと、いろいろなデータの整理の仕方、たとえばここで抗生物質のほうは起因菌に働く。そうして、かりにですけれども、クロラブリンのほうはホストのほうに働くとしますと、こういうものを一緒に使つて、実験の結果がよかつたというときに、果して協力作用といつていいかどうか。これらの問題があると思ひます。

もう一つは、臨床例でたいへんドラマチックな成績を供覧していただきまして、なるほどと思つたんでございすけれども、しかし、また、こういう面におきましては、たとえば顔面における骨髄炎のごとき例は、切開排膿という操作が、とくに加わつておりますので、もしもクロラブリンが生体内に作用するというところでありますならば、外科的な問題も考慮に入れて、もう一ぺん成績を考え直してみる必要があるんじゃないか、というように考えます。

以上であります。

司会 ありがとうございます。

ほかにもご発言なさりたい方が、たくさんおられることと思えますけれども、時間の関係、さらにあとにひかえます会長の特別講演がございますので、特別におゆるしねがいます。

ただいまの石山先生のご発言によりまして、ほんとにわたくしがしめくくるべきものは、なにもなくなつてしまいました。

ただ、あと2つだけ残っております。その一つは、冒頭にも申しましたけれども、本日  $\gamma$ -グロブリンと抗生物質の併用という題でこれを採上げました。そうして、そのなかでクロラブリンという一つの製剤が、いろんな実験に入りこんでまいりました。そうして本日出ました成績、ことに基礎的なものは、むしろ両者の別々の併用が多いのでございまして、クロラブリンというものは、だいたい臨床データを主としております。クロラブリン

自身に、ある程度ユニークなものがあるだろうということは、これは臨床家の成績、ご経験で、わたくしもそうだろうと思うのでありますけれども、なお検討すべき点は、ひじょうにたくさんあると思います。ことにクロラブリンの製品ロットについての安定化ですが、そういう面は、ぜひやつておかないといけない。それを安定化することによつて、いつそう、この製品の価値を高めることになる、わたくしは考えております。

最後にこの企画をされました上田会長に、深甚の謝辞を捧げます。また、ひじょうに有益、かつ熱心に討議していただきましたパネラーの方々に、こういう慣れない司会のもとに、慣れない形式で演出いたしましたことに対する、ご協力を感謝いたします。また聴衆のみなさまも、長い時間ご静聴くださりまして、ほんとにありがとうございます。では、これをもつて終らせていただきます。

慈恵大小児科 国 分

図1 小児感染症に対する C.B. (クロラブリン) の使用成績

	著効	有効	無効	計	供 資 例 数				
					慶 応	昭 和	慈 恵	東大分院	横 浜
敗血症	0	6	0	6			5	1	
肺炎	5	17	0	22	3	12	3	4	3
肺化膿症	0	6	0	6		2	1	4	1
皮膚化膿症	0	3	0	3			2	2	
骨髄炎	2	0	0	2	1	1			
上気道感染	0	5	1	6	3	2	1	1	1
百日咳	2	2	1	5	1		3		1
消化不良症	1	3	1	5		3		2	
麻疹水痘	3	1	1	5		6			
その他	3	1	1	5	1		2	2	2
	16	44	5	65	9	26	17	16	8

図2 1ヵ月 女 上顎骨髄炎 (著効例)

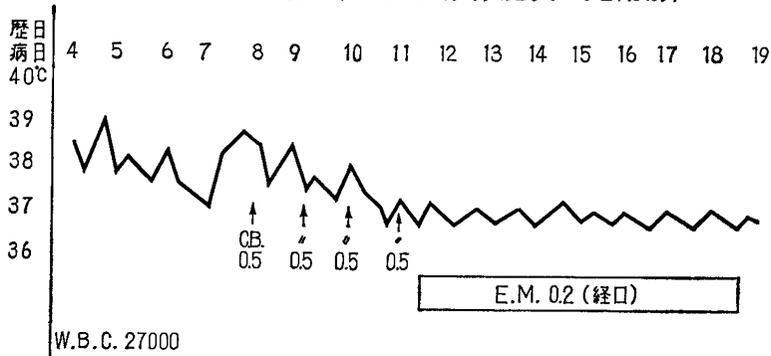
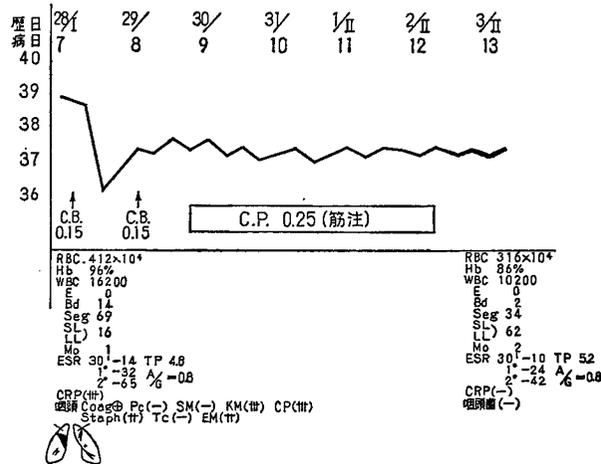
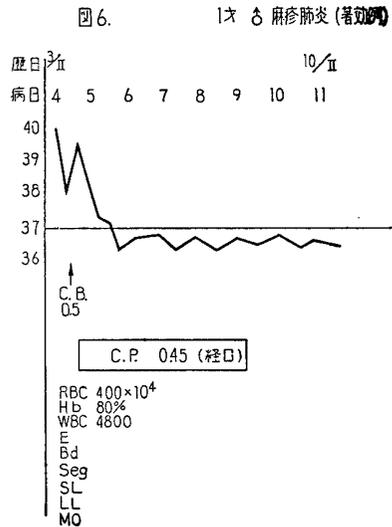
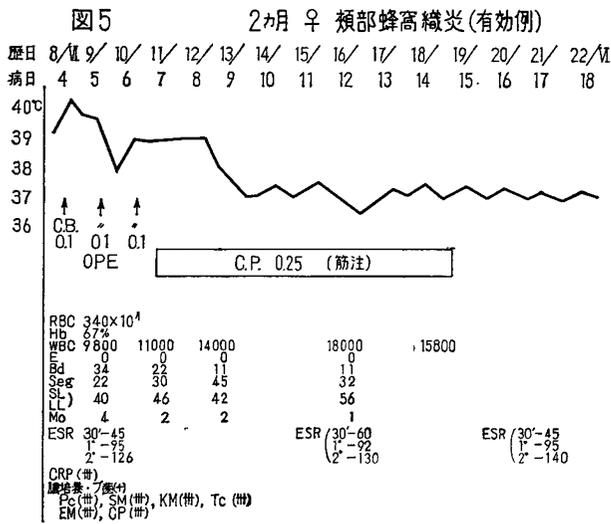
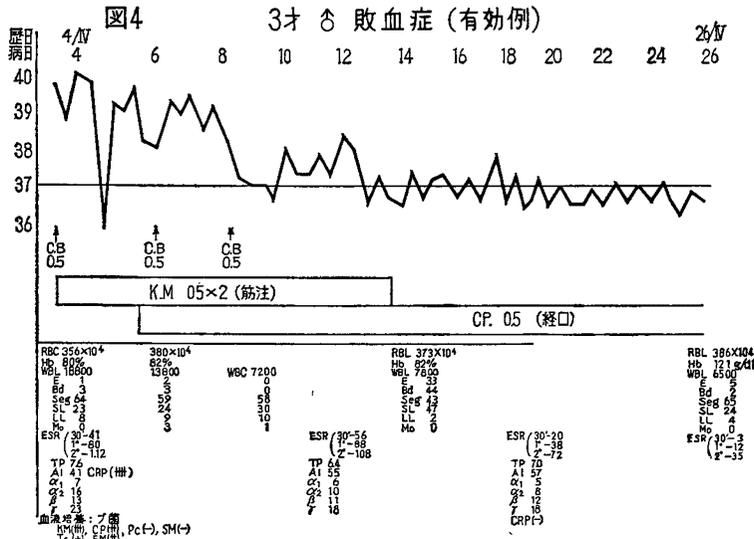


図3 6ヵ月 女 急性肺炎 (有効例)





慶大小児科 市 橋

図1 肺炎球菌マウス感染後1,3,6,9時間後に治療せる場合の治療効果の比較

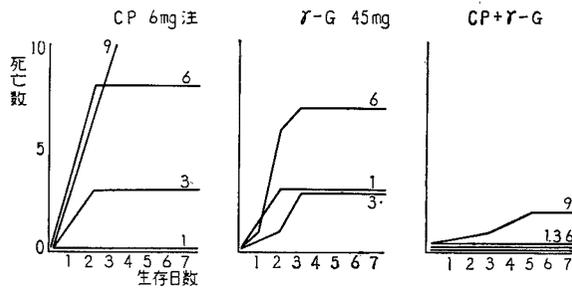


図2 薬剤別治療効果の比較

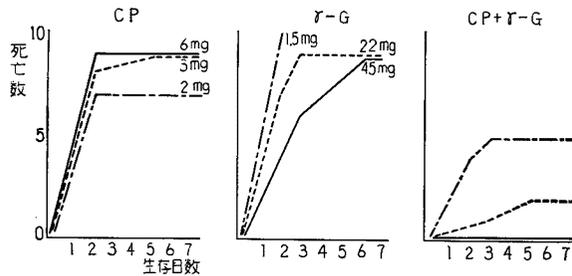
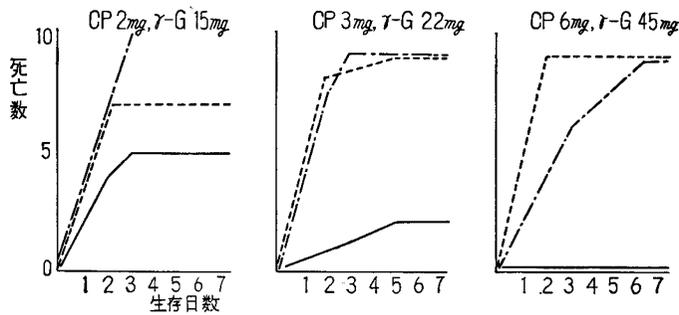


図3 使用量別治療効果の比較



— CP+γ-G  
 - - - CP  
 - · - γ-G

図4 感染後16時間目より3日間連続治療の効果

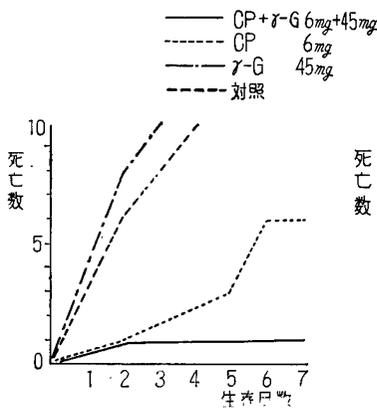


図5 合剤(コロブリン)とCP, γ-G別個治療の効果

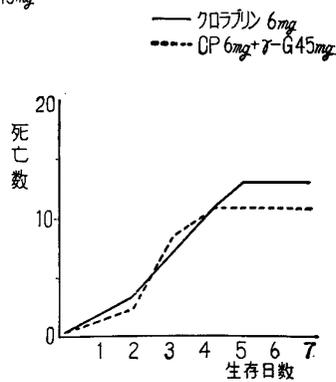




図4. CP耐性ブ菌感染マウス治療実験における5,10日目の生死状況と腎所見

	5 日 目	10 日 目
CP 4mg	● ○ ○ ○ ○ ○ ○	● ● ● ● ● ⊕ ⊕ ○
CP4mg+γ-G14mg	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	● ⊕ ⊕ ○ ○ ○ ○ ○
CP4mg+γ-G14mg+Steroid40γ	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	● ● ● ● ● ⊕ ⊕ ○ ○
MPI 2.5mg	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
MPI 2.5mg+γ-G1 4mg	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	⊕ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
MPI 2.5mg+γ-G1 4mg+ Steroid 40γ	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	⊕ ⊕ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
対 照	● ● ● ● ● ○ ○ ○ ○	● ● ● ● ● ⊕ ⊕ ○ ○

(フイオン培養)

(註) ●死 CP12.5 γ/cc 耐性ブ菌 $10^{-2}$  0.2cc 尾静脈感染. 治療期間5日間  
 ○生 +腎培養了菌陽性 ⊕内眼的腎臓病変不形成  
 治療群はブ菌感染2時間後より実施し. STEROIDのみは感染翌日より実施した.

図5 CP 耐性ブ菌マウス静脈内感染治療成績 (其の1)

		血液	脾	肝	腎	
10日目	1	-	+	-	60	←CP 4 mg 5 日
	2	-	+	19	178	
16日目	1	-	-		36	
10日目	1	-	+	+	161	← CP 4 mg + γ-G1 4 mg 5 日
	2	-	+	+	25	
16日目	1	-	1	-	10	←
	2	-	2	9	30	
	3	-	7	4	18	
10日目	1	-	+	+	10	← CP 4 mg + γ-G1 4 mg + Steroid 40 γ 5 日
	2	-	+	3	21	
16日目	1	-	-	1	58	←
10日目	1	-	+	5	283	←対 照
	2	-	+	3	486	
16日目	1	2	3	8	141	

図6 CP 耐性ブ菌マウス静脈内感染治療成績 (其の2)

		血液	脾	肝	腎	
10日目	1	-	-	-	0	←MPI 2.5 mg 5 日
	2	-	-	-	0	
16日目	1	-	-	-	0	← MPI 2.5 mg + γ-G1 4 mg 5 日
	2	-	-	-	0	
	3	-	-	-	0	
10日目	1	-	-	-	0	← MPI 2.5 mg + γ-G1 4 mg + Steroid 40 γ 5 日
	2	-	-	-	2	
	3	-	3	1	5	
10日目	1	-	-	-	48	← 対 照
	2	-	-	-	3	
16日目	1	36	7	20	39	←
	2	3	5	-	26	
	3	1	1	4	0	
10日目	1	-	+	5	283	←対 照
	2	-	+	3	486	
16日目	1	2	3	8	141	

(付) 培地は 110 寒天平板を使用  
 ○腎に於ける菌量検査は、腎をエムルジョンし、滅菌生食 20 cc に浮遊させ、その  $10^{-2}$  の 1 白金耳を培養し、菌量的関係を追求した。  
 ○マウス感染菌量は  $10^{-2}$  0.2 cc 尾静脈

谷 荒 理 大 廣

Ⅳ. Therapeutic Effect of Chlorabulin and Chloramphenicol (E.coli)

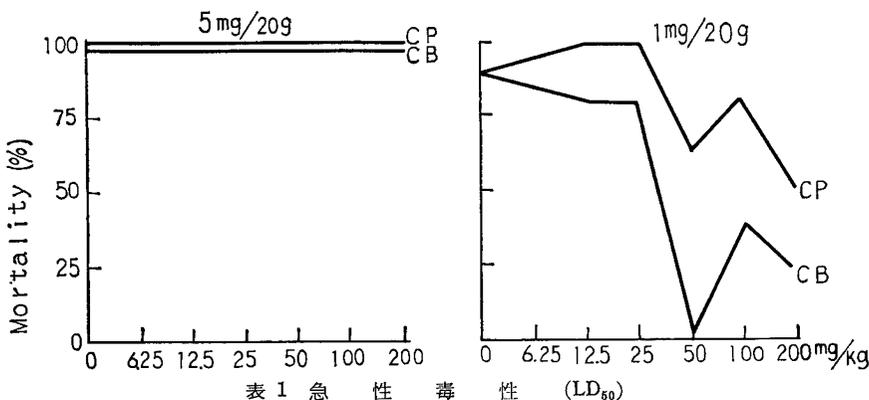


表 1 急性毒性 (LD<sub>50</sub>)

A 製剤：同時伍用の場合

Dose (mg/g)	Mortality (%)	
	CP	CB
0.5	0	0
1.0	15	0
2.0	70	30
2.5	100	50
LD <sub>50</sub>	1.63 g/kg	2.5 g/kg

B Globulin 前処置の場合

Globulin (mg/g)	CP (mg/g)	Mortality (%)
—	2.5	100
1.0	2.5	100
2.0	2.5	70
3.0	2.5	30
3.0	—	0

表 2 摘出臓器血圧, 呼吸に対する作用

	Chloramphenicol		Chlorabulin	
	Effect	Minimum effective dose	Effect	Minimum effective dose
Heart of toad	Inhibited	10 <sup>-4</sup>	Inhibited	10 <sup>-4</sup>
Intestine of rabbit	Inhibited	2×10 <sup>-4</sup>	Inhibited	2×10 <sup>-4</sup>
Auricular vessel	Dilated	10 <sup>-2</sup>	Dilated	10 <sup>-2</sup>
Blood pressure	Fallen	20 mg/kg	Fallen	20 mg/kg
Respiration	Accelerated	20 mg/kg	Accelerated	20 mg/kg

表 3 血清蛋白, 肝臓との結合状態

			Chlorabulin			Chloramphenicol		
			Binding (%)	Recovery (%)	Inactivation (%)	Binding (%)	Recovery (%)	Inactivation (%)
<i>in vitro</i>	Ed	Serum	45.4	29.5	16.9	42.8	1.1	41.8
		Liver	32.9	12.0	20.9	21.2	—	21.2
	Uf	Serum	84.8	30.4	6.9	79.3	18.6	22.7
<i>in vivo</i>	Uf	Serum	50.1	25.0	24.7			
		Liver	21.8	9.6	12.2			

Ed : Equilibrium dialyse Uf : Ultrafiltration

金沢大病理 須 山

表 1 G. G. と各種抗生物質との併用効果 (総括)

抗生物質	使用菌株および効果判定法				抗生物質	使用菌株および効果判定法			
	<i>Pneumo. I</i>	<i>Salm. enterit.</i>	<i>Staphyl. aureus</i>			<i>Pneumo. I</i>	<i>Salm. enterit.</i>	<i>Staphyl. aureus</i>	
	LD <sub>50</sub>	LD <sub>50</sub>	Survival rate	Kidney abscess		LD <sub>50</sub>	LD <sub>50</sub>	Survival rate	Kidney abscess
1) CP	+	+	+	+	7) OTC	+	+	+	+
2) PG	-				8) EM	-		⊕	⊕
3) PD	?				9) LM	-			
4) SM	?	+	⊕	-	10) OM	?			
5) KM	+	+	?	?	11) SO	-	?		
6) TC	+	-	+	?	12) SI	?	-	-	-

使用動物: dd 系マウス

実 験 方 法

使用菌数	<i>Pneumo. I</i>	<i>Sal. ent.</i>	<i>Staphyl. aureus</i>	
生菌数	40 × 10 <sup>8</sup> /ml	20 × 10 <sup>8</sup> /ml	4.8 mg/ml	
菌力	10 <sup>-5.5</sup> (72 hr. LD <sub>50</sub> )	10 <sup>-6</sup> (7 d., LD <sub>50</sub> )	-	
稀釈	10 <sup>n</sup> (n=0~9)	10 <sup>n</sup> (n=0~9)	1.2 mg/ml	× 1,280
			1.6	× 320
			2.4	× 80
感染注射	0.2 ml I. P.	0.2 ml I. P.	0.2 ml I. V.	
1群のマウス数	2 × 10 = 20	5 × 10 = 50	10	
抗生物質	0.1 ml I. M. (各種濃度のもの)			
G. G.	0.1 ml I. M. (87.0, 27.5, 8.7, 0 mg/kg)			
感染治療	菌感染後 4 時間目に抗生物質および G. G. を別々に筋肉内に投与			
効果判定	LD <sub>50</sub> (72 hr) $S = \frac{c}{a+g}$	LD <sub>50</sub> (7 d) $S = \frac{c}{a+g}$	Survival rate (%) (10 d.)	Kidney abscess (6 d.)

効 果 判 定

1) 相乗効果指数

LD<sub>50</sub>  
↓  
治療効果指数  $c = \frac{\text{治療群の LD}_{50}}{\text{無治療群の LD}_{50}}$   
↓  
相乗効果指数  $S = \frac{c}{a+g}$   
↓  
結果判定  
 $S \leq 1, S=2, S \geq 3$   
(-) (?) (+)

*c*: 併用による治療効果指数  
*a*: 抗生物質のみで得られた治効指数  
*g*: G. G. のみで得られた治効指数

2) 生存率

各実験群 10 匹中 10 日間生存したマウスを % で示す。

3) 腎膿瘍指数

Point  
正常腎 +0.5 正常  
膿瘍-I -0.5 充血, 1~2 個の小膿瘍  
膿瘍-II -1 1/3 が膿瘍  
膿瘍-III -1.5 それ以上のもの

6 日目に断頭屠殺, 各群マウスの総得点を腎膿瘍指数とし, その小なるものが効果大であるとみなす。

表2 肺炎球菌感染における併用効果  
(数字は“相乗効果指数”を示す)

1) CP+GG					2) PG+GG				
G. G. (mg/kg)	CP (mg)				G. G. (mg/kg)	Penicillin G, units			
	1.0	0.315	0.10	0.0315		500	158	50	15.8
87.0	76	76	<1	7.6	87.0	<1	<1	9.6	<1
27.5	50	50	<1	6	27.5	<1	2.2	<1	4.5
8.7	2.4	<1	<1	<1	7.5	1	4.7	<1	<1

3) PD+GG					4) SM+GG				
G. G. (mg/kg)	Dimethoxyphenyl Penicillin (mg)				G. G. (mg/kg)	Streptomycin (mg)			
	1.0	0.315	0.10	0.0315		2.5	0.788	0.25	0.0788
87.0	1.0	19.5	8.2	<1	87.0	<1	4.7	1	<1
27.5	2.2	50	1.5	<1	27.5	1	4.7	1.9	<1
8.7	<1	4.2	2.1	<1	8.7	2.1	4.7	1.7	<1

5) KM+GG					6) TC+GG				
G. G. (mg/kg)	Kanamycin (mg)				G. G. (mg/kg)	Tetracycline (mg)			
	2.5	0.788	0.25	0.0788		0.5	0.158	0.05	0.0158
87.0	218	32.3	1.8	<1	87.0	1,466	22.8	147	31.3
27.5	47.8	<1	<1	<1	27.5	194	1.8	<1	<1
8.7	21.8	10.7	<1	<1	8.7	19.6	<1	<1	1.6

表3 肺炎球菌感染における併用効果  
(数字は“相乗効果指数”を示す)

1) OTC+GG					8) EM+GG				
G. G. (mg/kg)	Oxytetracycline (mg)				G. G. (mg/kg)	Erythromycin (mg)			
	0.25	0.0788	0.025	0.0079		0.6	0.189	0.06	0.0189
87.0	446	107	19	<1	87.0	<1	2.2	2.2	<1
27.5	213	41.6	1	<1	27.5	<1	<1	<1	<1
8.7	<1	1	<1	<1	8.7	<1	<1	<1	<1

9) LM+GG					10) OM+GG				
G. G. (mg/kg)	Leucomycin (mg)				G. G. (mg/kg)	Oleandomycin (mg)			
	0.5	0.158	0.05	0.0158		0.5	0.158	0.05	0.0158
87.0	<1	<1	<1	<1	87.0	6.8	3.1	1.1	<1
27.5	<1	<1	<1	<1	27.5	<1	<1	<1	<1
8.7	<1	<1	2.1	<1	8.7	<1	<1	<1	<1

11) SO+GG					12) SI+GG				
G. G. (mg/kg)	Sulfisoxazole (mg)				G. G. (mg/kg)	Sulfisomidine (mg)			
	5.0	1.58	0.5	0.158		5.0	1.58	0.5	0.158
87.0	<1	4.4	<1	<1	87.0	1.9	<1	1	<1
27.5	6.8	1.1	<1	<1	27.5	1.5	22.7	17.5	<1
8.7	<1	<1	<1	<1	8.5	6.8	4.9	4.5	<1

表4 サルモネラ菌感染における併用効果  
(数字は“相乗効果指数”を示す)

1) CP+GG					4) SM+GG				
G. G. (mg/kg)	CP (mg)				G. G. (mg/kg)	Streptomycin (mg)			
	1.0	0.315	0.10	0.0315		2.5	0.788	0.25	0.0788
87.0	76.4	34.9	2.2	1.2	87.0	746.4	125.5	<1	<1
27.5	10	4.5	1.6	1.8	27.5	45.1	9.7	4	1.2
8.7	1.9	4.2	<1	<1	8.7	2.1	9.7	1.9	2.7

5) KM+GG					6) TC+GG				
G. G. (mg/kg)	Kanamycin (mg)				G. G. (mg/kg)	Tetracycline (mg)			
	2.5	0.788	0.25	0.0788		0.5	0.158	0.05	0.0158
87.0	≤1	3.2	1.8	<1	87.0	3.6	1.3	<1	9.2
27.5	4.6	71.8	15.9	<1	27.5	6.8	10.7	<1	<1
8.7	2.2	175.9	1.5	<1	8.7	9	17	3.7	4

7) OTC+GG					11) SO+GG				
G. G. (mg/kg)	Oxytetracycline (mg)				G. G. (mg/kg)	Sulfisoxazole (mg)			
	0.25	0.0788	0.025	0.0079		5.0	1.78	0.5	0.178
87.0	16	6.4	3.4	8.3	87.0	<1	11.2	7.4	5.8
27.5	14	7	14	13.1	27.5	6.2	21.9	<1	<1
8.7	3.8	1.9	<1	5.0	8.7	<1	<1	<1	<1

12) SI+GG				
G. G. (mg/kg)	Sulfisomidine (mg)			
	5.0	1.78	0.5	0.178
87.0	3.1	14.2	3.1	3.1
27.5	1.1	<1	<1	<1
8.7	<1	<1	<1	<1

表5 ブド-球菌感染における併用効果(生存率)

1) CP+GG					4) SM+GG				
G. G. (mg/kg)	CP (mg/mouse)				G. G. (mg/kg)	SM (mg/mouse)			
	1.0	0.315	0.10	0		2.5	0.788	0.25	0
87.0	50	10	20	10	87.0	60	70	40	40
27.5	40	30	10	30	27.5	60	40	50	40
8.7	20	0	20	0	8.7	10	20	30	10
0	10	10	10	0	0	30	20	30	20

5) KM+GG					6) TC+GG				
G. G. (mg/kg)	KM (mg/mouse)				G. G. (mg/kg)	TC (mg/mouse)			
	0.6	0.187	0.06	0		0.5	0.158	0.05	0
87.0	90	100	90	80	87.0	20	60	60	30
27.5	100	90	70	30	27.5	50	50	0	10
8.7	100	70	60	40	8.7	0	60	20	30
0	100	80	30	30	0	0	30	20	0

7) OTC+GG					8) EM+GG				
G. G. (mg/kg)	OTC (mg/mouse)				G. G. (mg/kg)	EM (mg/mouse)			
	0.5	0.158	0.05	0		0.6	0.187	0.06	0
87.0	60	20	30	30	87.0	80	80	50	20
27.5	40	30	20	10	27.5	90	30	20	30
8.7	10	40	40	30	8.7	60	50	20	20
0	20	0	20	20	0	40	40	30	0

12) SI+GG				
G. G. (mg/kg)	SI (mg/mouse)			
	5.0	1.58	0.5	0
87.0	10	10	10	10
27.5	20	20	20	10
8.7	20	0	0	20
0	0	30	10	0

・感染菌量：0.24 mg/mouse

・各実験群：それぞれ 10 匹中 10 日間生存したマウスの生存率を % で示した。

図1 プド-球菌感染における併用効果(腎臓病)

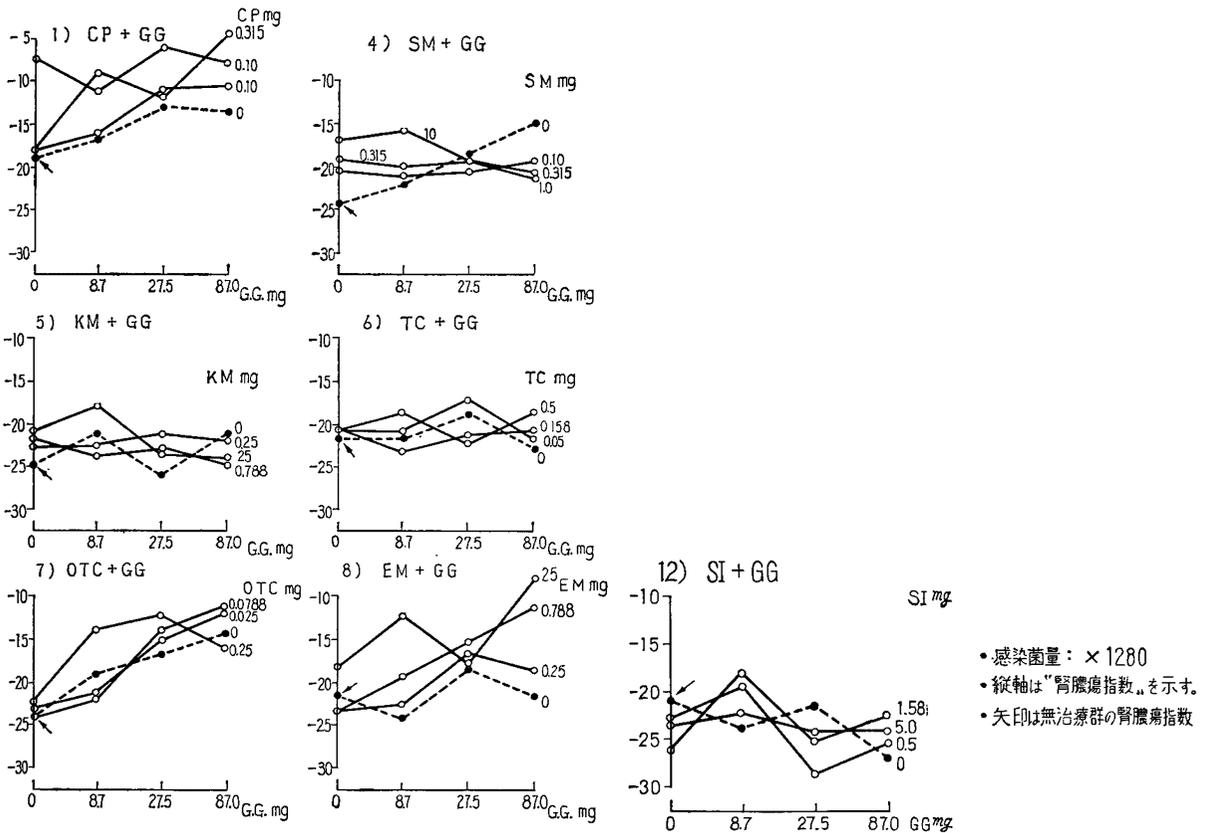
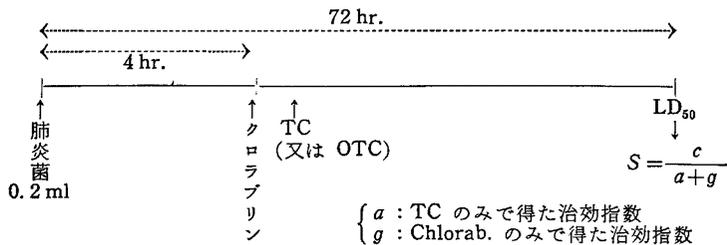


表6 クロラブリン他種抗生物質との併用(マウス肺炎球菌感染症に対して)

実験方法



結果  
Chlorabulin+TC

Chlorab. (ml/kg)	TC (mg/kg)			
	60.0	20.0	6.7	0
0.5 {GG 50 mg/kg CP 20 mg/kg	6.1	2.0	0.8	1.0

Chlorabulin+OTC

Chlorab. (ml/kg)	OTC (mg/kg)			
	60.0	20.0	6.7	0
0.5 {GG 50 mg/kg CP 20 mg/kg	5.4	1.5	3.9	1.0

群大微生物 三 橋 (大沢)

図1 マウスのS.enteritidis感染に対するCP(パキシン)とCB(クロラリン)の治療効果(I)

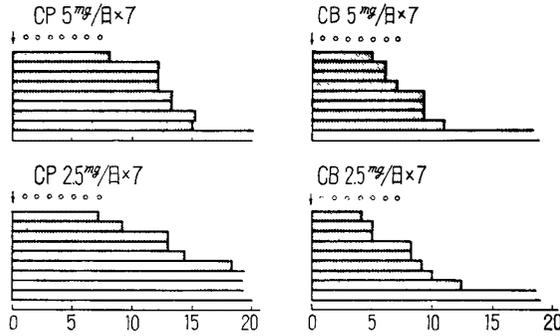
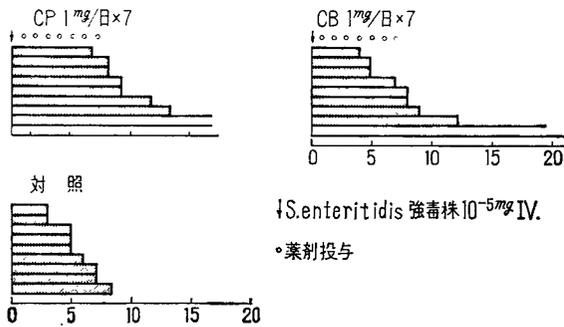
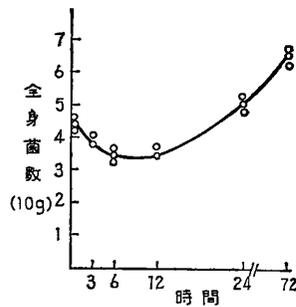


図2 マウスのS.enteritidis感染に対するCP(パキシン)とCB(クロラリン)の治療効果(II)



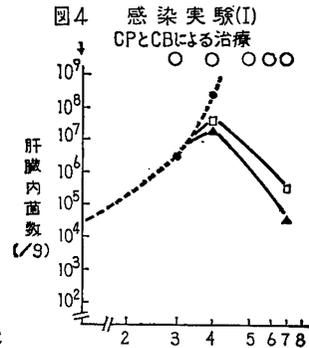
↓S.enteritidis 強毒株 10<sup>-5</sup>mg IV.  
●薬剤投与

図3



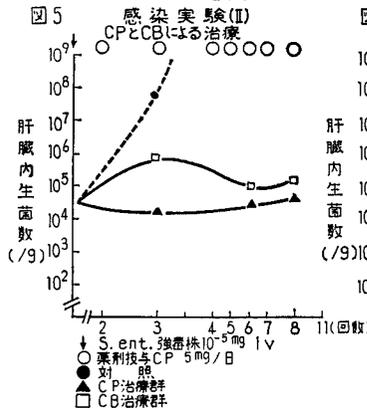
マウス(ddN)にS. enteritidis 強毒株 SMR-49 静注感染せしめた時の全身菌数の時間的推移  
○ 1匹のマウスを示す

図4



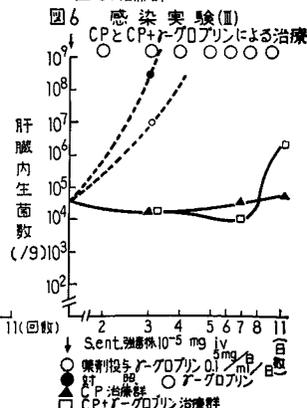
□ CB治療群  
↓ S.ent. 強毒株-5mg iv  
○ 薬剤投与 5mg/日  
● 対照  
▲ CP治療群

図5



感染実験(II) CPとCBによる治療  
↓ S.ent. 強毒株 10<sup>-5</sup>mg iv  
● 対照  
○ CP治療群  
▲ CB治療群

図6



感染実験(III) CPとCP+ネオマイリンによる治療  
↓ S.ent. 強毒株 10<sup>-5</sup> mg iv  
○ 薬剤投与 5mg/日  
● 対照  
○ CP治療群  
▲ CP+ネオマイリン治療群

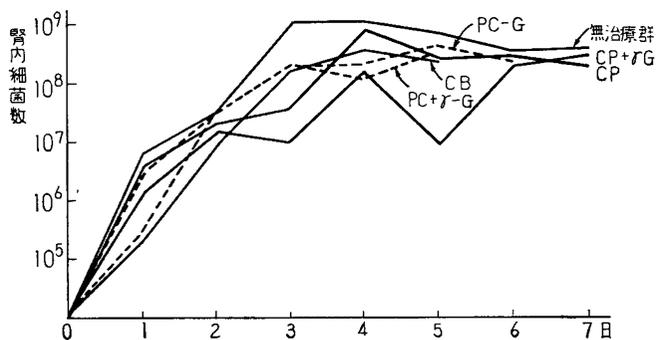
慈恵大内科 長谷川 (中村, 斎藤)

表 1 マウスによる実験的細菌感染症の治療成績 (1)

日	1	2	3	4	5	6	7
治療薬剤							
CB	$2.7 \times 10^6$	$1.0 \times 10^7$	$2.5 \times 10^8$	$3.6 \times 10^8$	$1.2 \times 10^8$		
CP+ $\gamma$ -G	$1.2 \times 10^6$	$2.1 \times 10^7$	$8.6 \times 10^6$	$1.8 \times 10^8$	$8 \times 10^6$	$3.0 \times 10^8$	$5.0 \times 10^8$
CP	$5.5 \times 10^6$	$2.5 \times 10^7$	$4.9 \times 10^7$	$9.6 \times 10^8$	$1.6 \times 10^8$	$5.0 \times 10^8$	$2.4 \times 10^8$
PC-G	$5.0 \times 10^6$	$5.0 \times 10^7$	$3.1 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$	$5.4 \times 10^8$	$2.4 \times 10^8$	
PC-G+ $\gamma$ -G	$5.0 \times 10^5$	$5.0 \times 10^7$	$3.0 \times 10^8$	$1.6 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$		
無治療群	$7.0 \times 10^6$	$5.0 \times 10^7$	$1.0 \times 10^9$	$1.0 \times 10^9$	$7.0 \times 10^8$	$6.0 \times 10^8$	$6.0 \times 10^8$

投与量 : CB { CP 40 mg/kg  
                    $\gamma$ -G 100 mg/kg  
                    $\gamma$ -G 100 mg/kg  
                   CP 40 mg/kg  
                   PC 10,000 u/kg

図 1. マウスによる実験的細菌感染症の治療成績 (2)



昭和医大小児科 中 沢

図1  $\gamma$ -Globulin並に馬血清稀釈CP溶液の溶連菌重層培地発育阻止帯に及ぼす影響

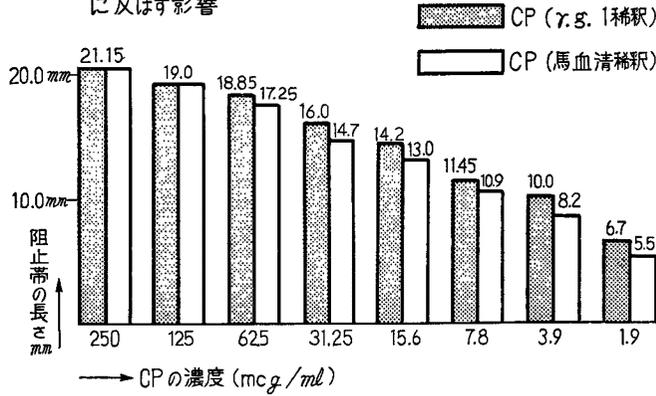


表1 CP, CP+ $\gamma$ -globulin 併用の各種細菌発育に及ぼす影響 (血液平板割線培養法)

CP+2 mg/cc  $\gamma$ -G

菌番号	CP( $\gamma$ /cc)	cort	0.31	0.62	1.25	2.5	5	10
1		+	+	+	+	-	-	-
2		+	+	+	+	-	-	-
3		+	+	+	+	-	-	-
4		+	+	+	+	-	-	-
5		+	+	+	+	-	-	-
6		+	+	+	+	+	+	-
7		+	+	+	+	-	-	-
10		+	+	+	+	-	-	-

$\gamma$ -G+3  $\gamma$ /cc CP

菌番号	$\gamma$ -G(mg/cc)	cort	0.5	1	2	4	6	8
1		+	+	-	-	-	-	-
2		+	+	-	-	-	-	-
3		+	+	+	+	-	-	-
4		+	+	+	+	+	+	+
5		+	+	+	+	+	+	+
6		+	+	+	+	+	+	+
7		+	+	-	-	-	-	-
10		+	+	+	+	+	+	+

CP+T 社 globulin 4 mg/cc

菌番号	CP( $\gamma$ /cc)	cort	0.31	0.62	1.25	2.5	5	10
1			+	+	+	+	-	-
2			+	+	+	+	-	-
3			+	+	+	+	-	-
4			+	+	+	+	-	-
5			+	+	+	+	-	-
6			+	+	+	+	+	-
7			+	+	-	-	-	-
8			+	+	-	-	-	-
9			+	+	+	+	-	-
10			+	+	+	±	-	-

CP+B 社 globulin 4 mg/cc

菌番号	CP( $\gamma$ /cc)	cort	0.31	0.62	1.25	2.5	5	10
1		+	+	+	+	+	-	-
2		+	+	+	+	+	-	-
3		+	+	+	+	+	-	-
4		+	+	+	+	+	-	-
5		+	+	+	+	+	-	-
6		+	+	+	+	+	-	-
7		+	+	+	-	-	-	-
8		+	+	+	-	-	-	-
9		+	+	+	+	+	-	-
10		+	+	+	+	+	-	-

CP 単独

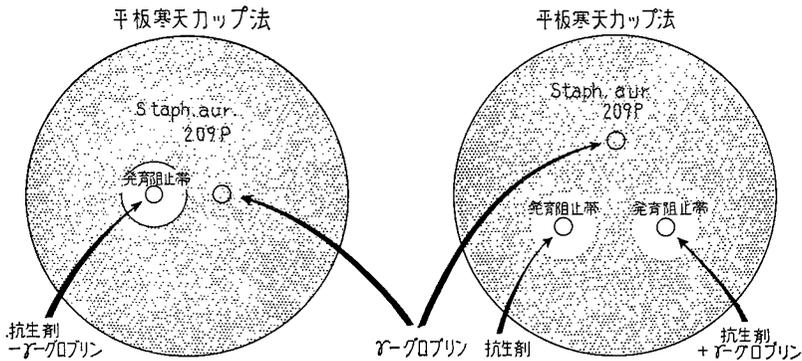
菌番号	CP( $\gamma$ /cc)	cort	0.31	0.62	1.25	2.5	5	10
1		+	+	+	+	+	-	-
2		+	+	+	+	+	-	-
3		+	+	+	+	+	-	-
4		+	+	+	+	+	-	-
5		+	+	+	+	+	-	-
6		+	+	+	+	+	-	-
7		+	+	+	-	-	-	-
8		+	+	+	-	-	-	-
9		+	+	+	+	-	-	-
10		+	+	+	+	-	-	-

- 1) 腸チフス菌 H 901
- 2) パラチフス A 菌 1015
- 3) パラチフス B 菌 8006
- 4) 大腸菌 0-26
- 5) 葡萄球菌 FDA 209 P
- 6) 患者分離株葡萄球菌 小原
- 7) デフテリー菌 柳沢
- 8) デフテリー菌 及川
- 9) 溶血性連鎖球菌 久津
- 10) 溶血性連鎖球菌 Cook

東大分院小児科 紺 野

図1 各種抗生剤と $\gamma$ -グロブリンの協力作用

図2 各種抗生剤単独と抗生剤+ $\gamma$ -グロブリンとの間に於ける発育阻止帯の差



- 1) CP, TC, PC, EM, KMの各薬剤について検討したが、各薬剤とも協力作用は認められなかった
- 2) Staph. aur. 209P株の他 Str. *B. Calif.* No1株 E. coli, NIHJ株についても検討したが協力作用は認められなかった

- 1) CP, TC, PC, EM, KM の各薬剤について検討したが、各薬剤に於いて発育阻止帯の長さに差なし
- 2) 使用菌株は Str. *B. Calif.* No1株 E. coli NIHJ 株についても検討したが差なし

図3 抗生剤と $\gamma$ -グロブリンとの各種濃度中に於ける細菌発育試験 (I) 黄色葡萄菌 209P株

		(mcg/ml)									
CP		25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.2	0	
$\gamma$ -gl											
0	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
0.47	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
0.94	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
1.88	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
3.75	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
7.5	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
15	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
30	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
60	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	

		(mcg/ml)									
PC		25	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.02	0	
$\gamma$ -gl											
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
0.08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
0.16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
0.31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
0.63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
1.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
2.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	

		(mcg/ml)									
TC		6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1	0		
$\gamma$ -gl											
0	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
0.24	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
0.47	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
0.94	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
1.88	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
3.75	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
7.5	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
15	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
30	-	-	-	-	-	-	+	+	+		

		(mcg/ml)									
KM		25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.2	0	
$\gamma$ -gl											
0	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
0.47	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
0.94	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
1.88	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
3.75	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
7.5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
15	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
30	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	
60	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	

		(mcg/ml)									
EM		2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.08	0.04	0.02	0	
$\gamma$ -gl											
0	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
0.08	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
0.16	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
0.31	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
0.63	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
1.25	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
2.5	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
5	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
10	-	-	-	-	-	-	+	+	+		



慈恵大内科 長谷川(中村, 斎藤)

図 1

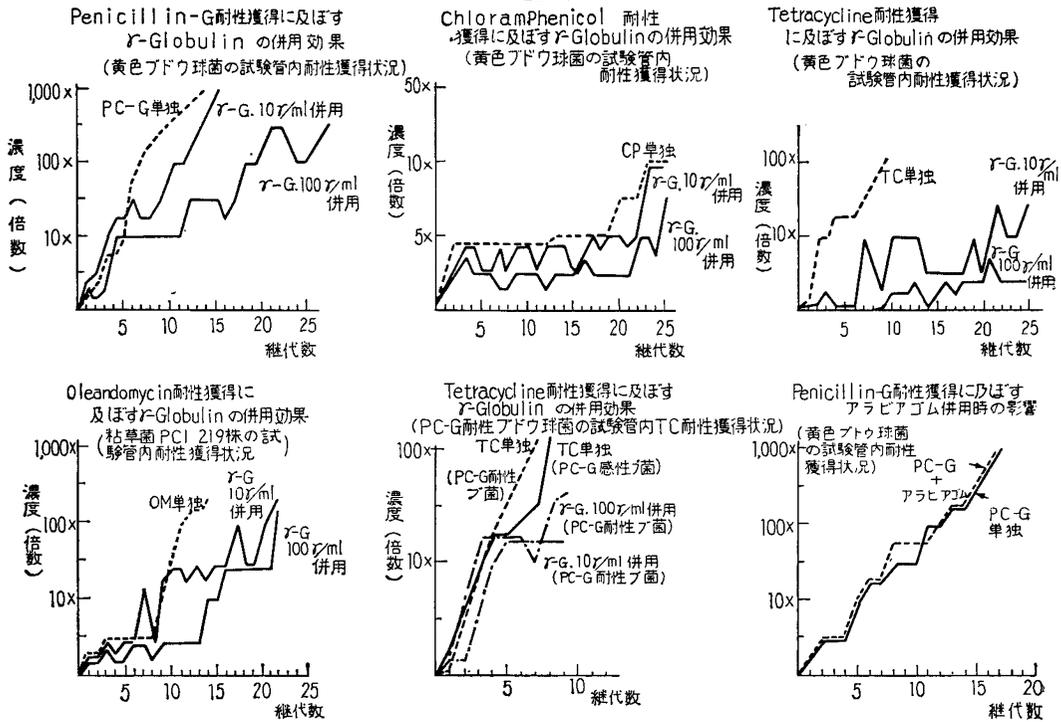
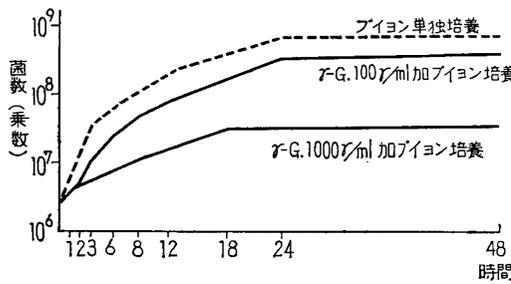
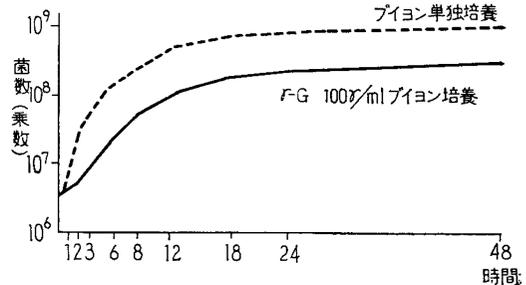


図 2

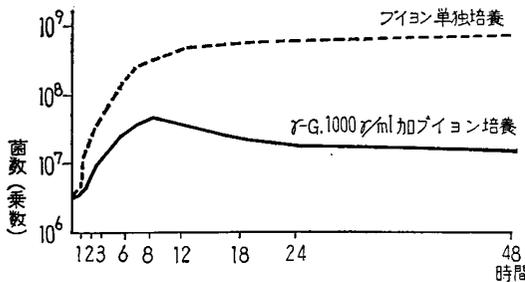
ブドウ球菌 209 P株の発育状況



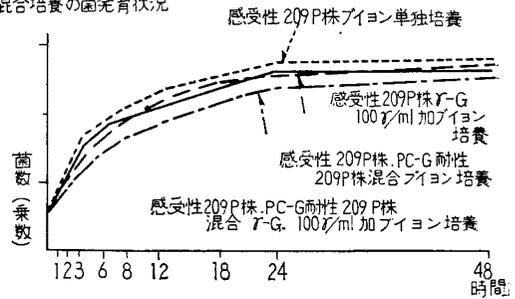
Penicillin-G 高耐性ブ菌 (209P株) の発育状況



Penicillin-G高耐性病原性ブ菌の発育状況

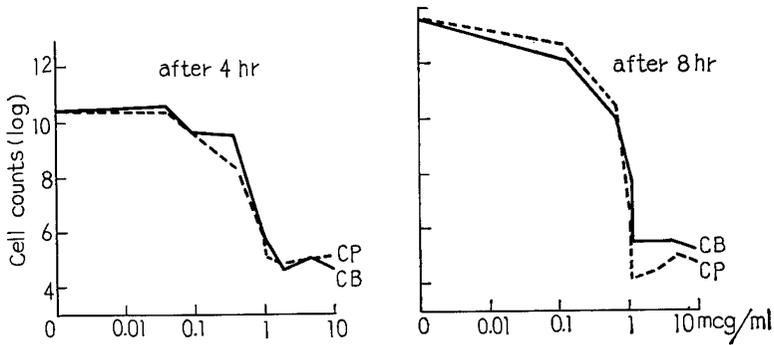


ブドウ球菌 (感受性 209P株と PC-G耐性 209P株) 混合培養の菌発育状況



廣大薬理 荒 谷

図1. Effect of Chlorabulin and Chloramphenicol on Growth of E.coli



東大分院小児科 紺 野

表1 小児のクロラブリン血中濃度

(クロラブリン Lot COI, CP Lot 100, CP+ $\gamma$ -グロブリン Cross Over. 各々 10 mg/kg 1 回筋注)  
測定法: 藤井・紺野微量測定法。使用菌株 Str.  $\beta$ . Calif. No. 1

氏名	年齢	性別	薬剤使用量	血中濃度 (mcg/ml)							
				30'	1°	2°	4°	6°	12°	24°	
N. E.	5y	♀	クロラブリン	200 mg	1.90	2.40	2.80	2.20	0.90	N. D.	N. D.
			CP	200 mg	1.50	2.00	2.40	2.10	1.50	N. D.	N. D.
B. A.	7y	♀	クロラブリン	200 mg	2.20	2.50	3.40	1.50	0.80	N. D.	N. D.
			CP	200 mg	1.80	1.90	2.30	2.10	0.90	N. D.	N. D.
T. H.	5y	♀	クロラブリン	150 mg	1.30	2.90	2.80	2.00	0.80	N. D.	N. D.
			CP	150 mg	1.60	2.70	3.10	2.20	1.90	N. D.	N. D.
O. A.	1y	♂	クロラブリン	100 mg	2.20	2.50	3.20	2.00	0.90	N. D.	N. D.
			CP+ $\gamma$ -グロブリン	100 mg	1.70	2.30	2.40	1.50	1.00	N. D.	N. D.
K. T.	1y	♀	クロラブリン	100 mg	1.30	2.20	1.90	0.80	N. D.	N. D.	N. D.
平均			クロラブリン		1.78	2.50	2.82	1.70	0.68	N. D.	N. D.
			CP		1.63	2.20	2.60	2.13	1.43	N. D.	N. D.
			CP+ $\gamma$ -クロラブリン		1.70	2.30	2.40	1.50	1.00	N. D.	N. D.

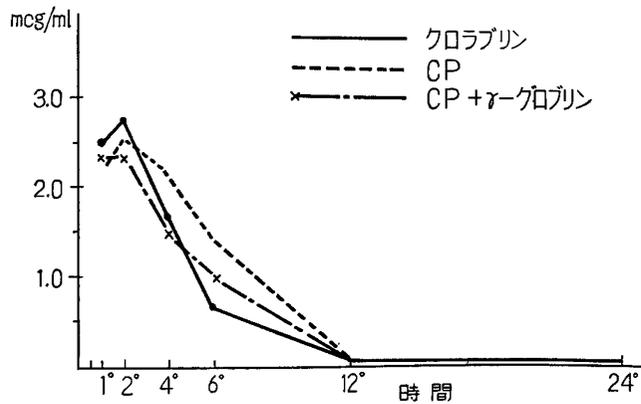


表 2 クロラプリンの血中濃度 (総-N と活性 CP との関係)  
健康小児 2 例 筋注用クロラムフェニコール及びクロラプリン Cross over  
総-N 定量: 化学的測定 活性 CP: 生物学的測定

氏名	年齢	性別	薬剤名及び量	血中濃度 (mcg/ml) (活性 CP) (総-N)							
				30'	1°	2°	4°	6°	12°	24°	
N. E.	♀	5 y	クロラプリン 200 mg	1.90 3.50	2.40 4.20	2.80 6.70	2.20 4.50	0.90 4.20	N. D. 2.50	N. D. —	
			CP 200 mg	1.50 2.00	2.00 3.60	2.40 4.70	2.10 7.00	1.50 5.00	N. D. —	N. D. —	
B. A.	♀	7 y	クロラプリン 200 mg	2.20 3.00	2.50 3.50	3.40 6.00	1.50 3.80	0.80 2.50	N. D. 1.80	N. D. —	
			CP 200 mg	1.80 3.50	1.90 4.00	2.30 4.50	2.10 4.00	0.90 3.90	N. D. 1.50	N. D. —	
平均			クロラプリン	活性 CP	2.05	2.45	3.10	1.85	0.85	N. D.	N. D.
				総-N	3.25	3.85	6.35	4.15	3.35	2.15	—
			CP	活性 CP	1.65	1.95	2.35	2.10	1.20	N. D.	N. D.
				総-N	2.75	3.80	4.60	5.50	4.45	0.75	—

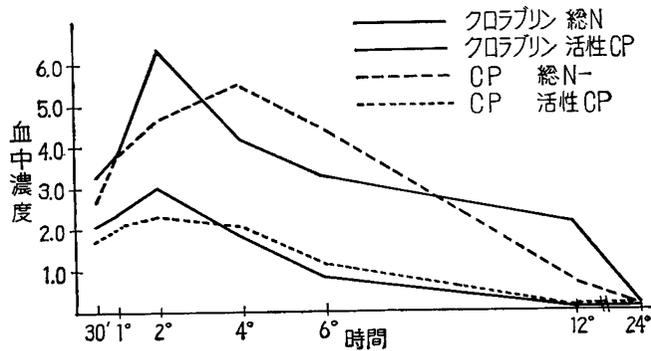
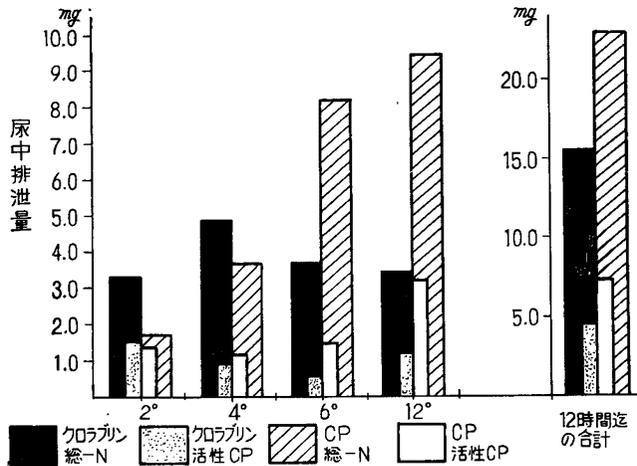


表 3 クロラブリンの尿中排泄量 (総-N と活性 CP との関係)  
 健康小児 2例 筋注用クロラムフェニコール及びクロラブリン Cross over  
 総-N 定量: 化学的測定 活性 CP: 生物学的測定

氏名	年齢	性別	薬剤名及び量	尿中排泄量 (mg) (活性 CP 総-N)					12時間迄の合計
				2°	4°	6°	12°	24°	
N. E.	♀	5 y	クロラブリン 200 mg	2.0 3.06	1.0 3.44	0.7 4.2	2.2 5.0		5.9 15.70
			CP 200 mg	1.8 2.2	1.4 6.3	1.3 8.0	4.4 8.8	5.0 11.0	8.9 25.30
B. A.	♀	7 y	クロラブリン 200 mg	1.2 3.8	0.9 6.5	0.5 3.24	0.3 1.8		2.9 15.34
			CP 200 mg	1.0 1.2	1.0 1.1	1.7 8.8	1.9 9.8	1.6 15.5	5.6 20.9
平均			クロラブリン	1.6 3.43	0.95 4.97	0.6 3.72	1.25 3.4		4.4 15.52
			CP	1.4 1.7	1.2 3.7	1.5 8.4	3.15 9.3	3.3 13.25	7.25 23.10



昭和医大小児科 中 沢

図1 CP0.2g並にCP0.2g+ $\gamma$  Globulin 0.5筋注後の小児血中CPの消長比較 (3例平均)

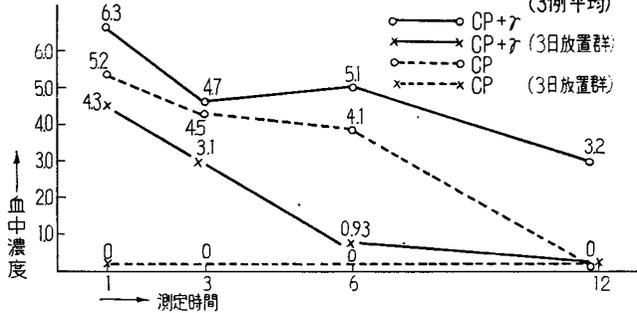


図2 CP単独 CP+ $\gamma$ -Globulin併用のRATTE諸臓器濃度 (2匹平均)

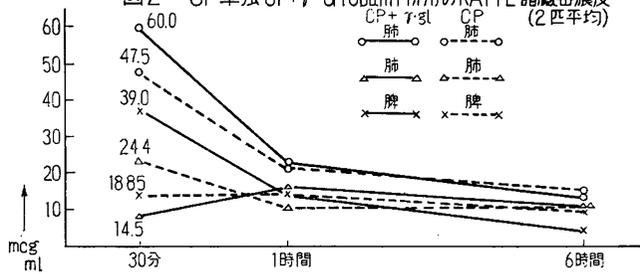
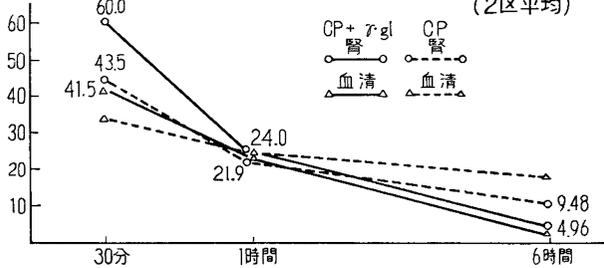
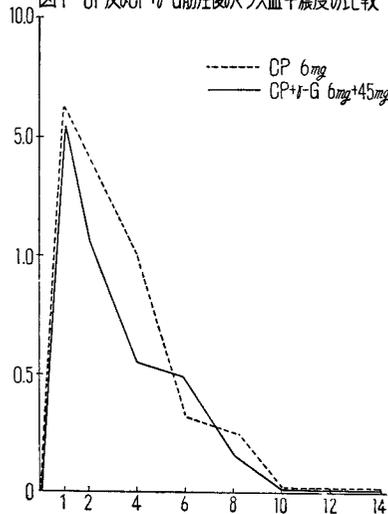


図3 CP単独 CP+ $\gamma$ -Globulin併用のRATTE諸臓器濃度 (2区平均)



慶大小児科 市 橋

図1 CP及びCP+ $\gamma$ -G筋注後のマウス血中濃度の比較



広島大薬理 荒 谷

図1 Distribution of Chlorabulin and Chloramphenicol in Mice (200mg/kg.sc)

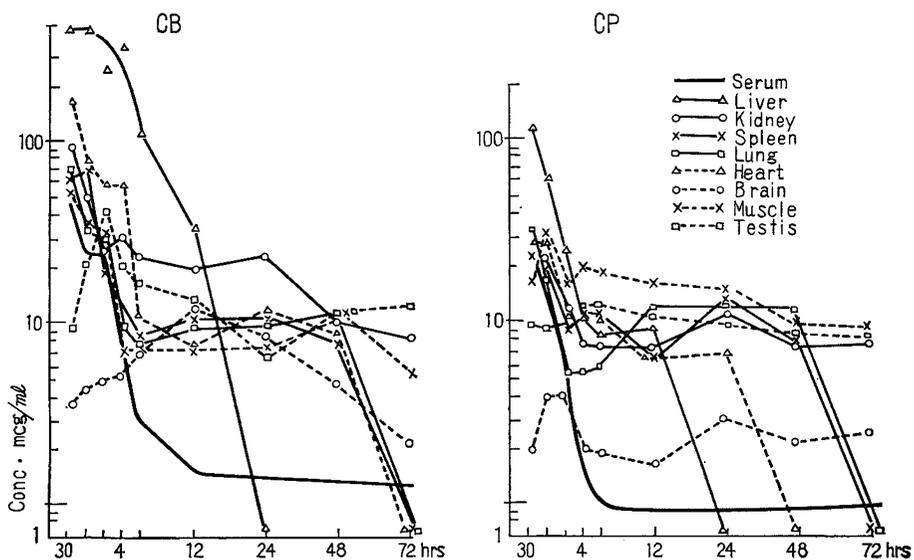
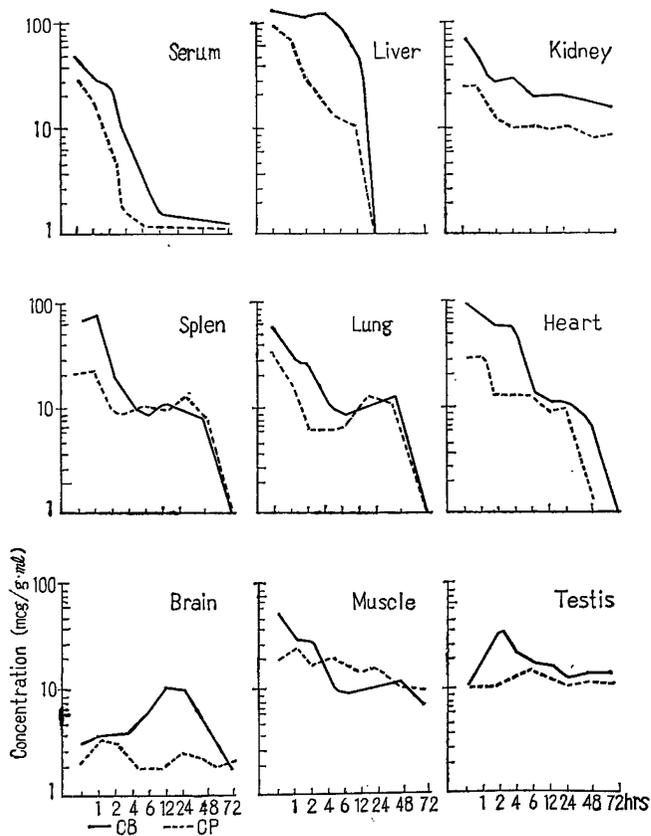


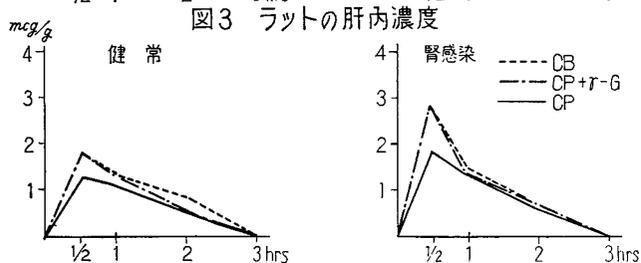
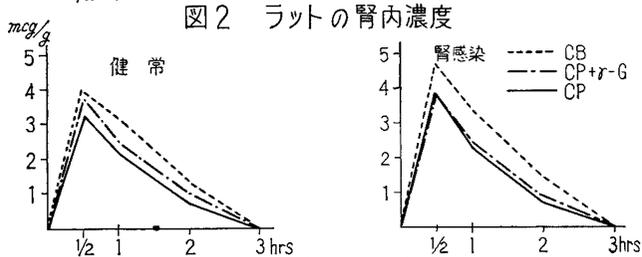
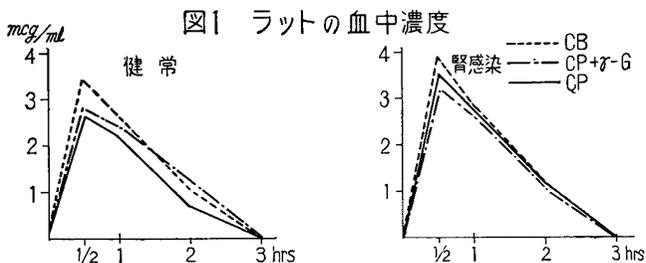
図2 Distribution of Chlorabulin and Chloramphenicol on Mice (200mg/kg.sc)



慈恵大内科 長谷川(中村, 齋藤)

表1 ラットの臓器内濃度  
CP 40 mg/kg, CB (CP 40 mg/kg,  $\gamma$ -G 100 mg/kg),  $\gamma$ -G 100 mg/kg 1 回筋注

		1/2		1		2		3 hrs	
		健	感	健	感	健	感	健	感
血液 (mcg/ml)	CP	2.62	3.66	2.12	2.82	0.72	1.21	0	0
	CP+ $\gamma$ -G	2.74	3.27	2.42	2.64	1.19	1.16	0	0
	CB	3.28	3.94	2.62	2.96	1.02	1.21	0	0
肺 (mcg/g)	CP	1.20	—	1.08	—	0.82	—	0	—
	CP+ $\gamma$ -G	1.67	—	1.12	—	0.98	—	0	—
	CB	1.82	—	1.12	—	0.98	—	0	—
肝	CP	1.40	1.84	1.24	1.38	0.74	0.66	0	0
	CP+ $\gamma$ -G	1.82	2.94	1.41	1.42	0.74	0.72	0	0
	CB	1.82	2.94	1.40	1.38	1.12	0.72	0	0
腎	CP	3.42	3.94	2.12	2.21	0.67	0.76	0	0
	CP+ $\gamma$ -G	3.82	3.94	2.42	2.32	1.01	0.96	0	0
	CB	4.00	4.71	3.28	3.42	1.32	1.48	0	0
脾	CP	0.88	—	0.32	—	痕	—	0	—
	CP+ $\gamma$ -G	0.98	—	0.32	—	痕	—	0	—
	CB	0.98	—	0.32	—	痕	—	0	—



広島大薬理 荒 谷

図1 Effects of Chlorabulin on Body Weight of Male Mice

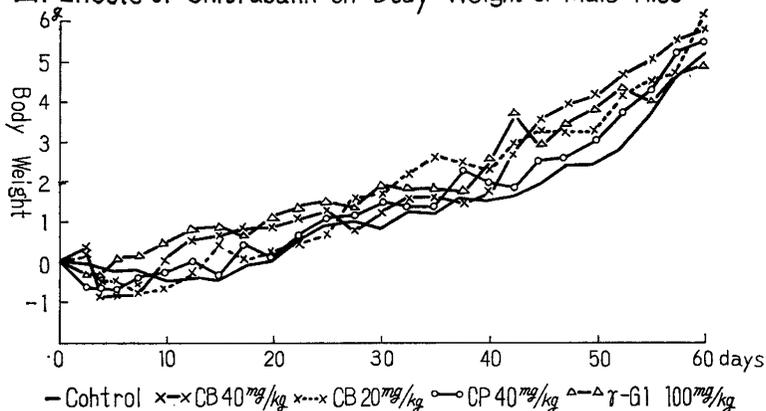


図2 Partition of Chlorabulin and Chloramphenicol to Serum and Liver

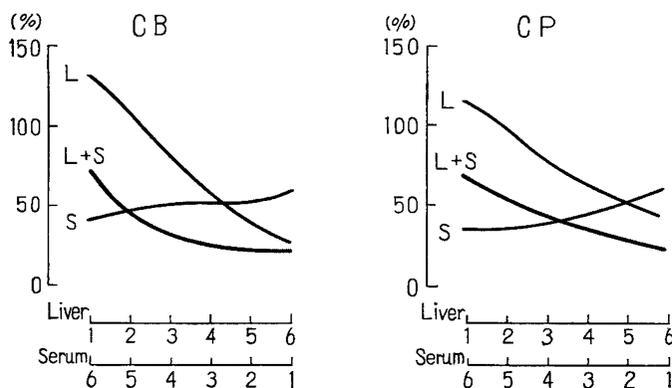
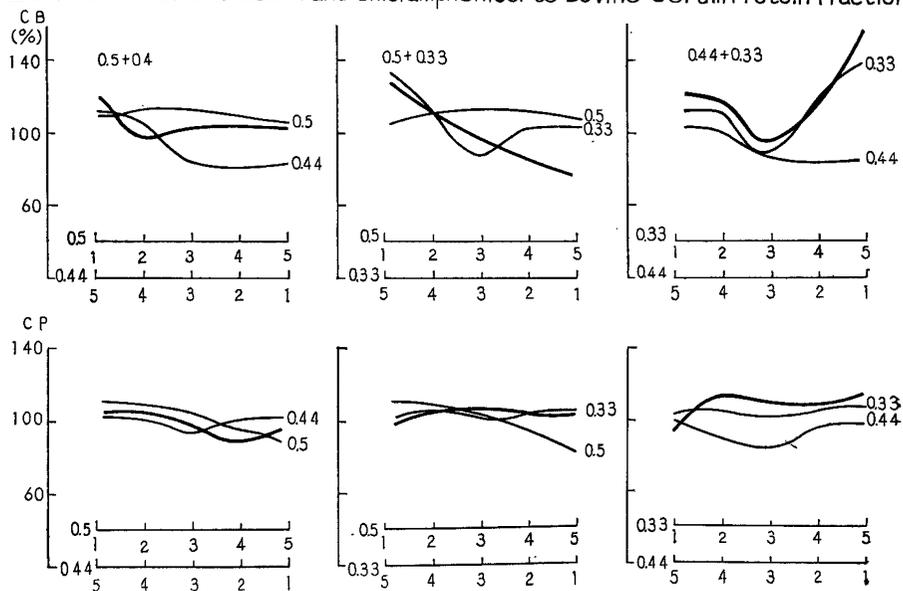
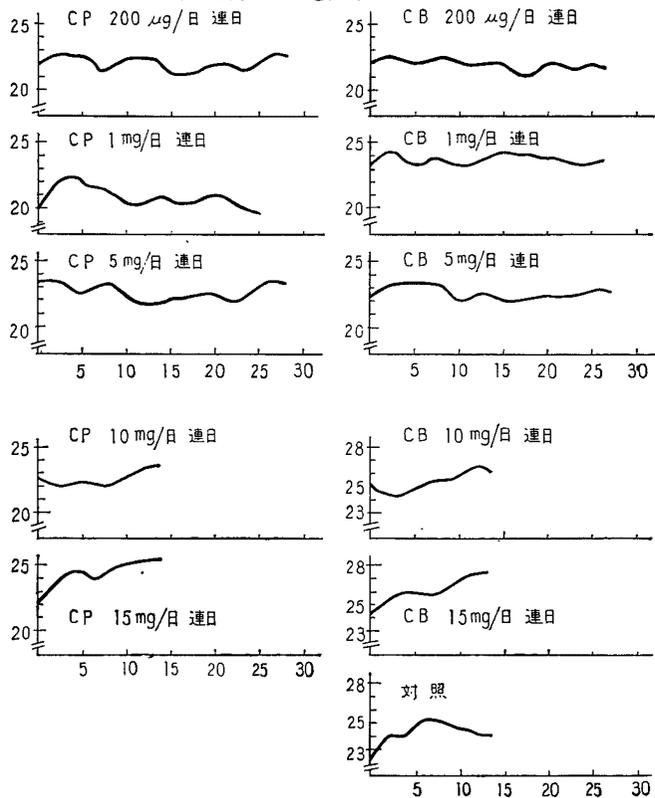


図3. Partition of Chlorabulin and Chloramphenicol to Bovine Serum Protein Fractions



群大微生物 三 橋 (大沢)

図1 CP及びCBの長期投与によるマウスの体重変動  
生後6週間のマウスを使用した

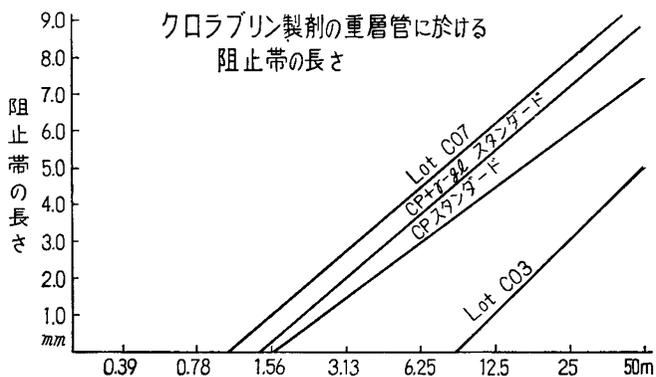


## 東大分院小児科 紺 野

表1 クロラブリン製剤の検討

健康小児3例の血中濃度 (クロラブリン Lot CO<sub>3</sub> 20 mg/kg 筋注用, パラキシン 20 mg/kg Cross over)  
測定法: 藤井・紺野微量測定法, 使用菌株 Str. β. Calif. No. 1

氏名	薬剤使用量	検体	血中濃度 (mcg/ml), 尿中排泄量 (mg)						
			30'	1°	2°	4°	6°	12°	24°
O.S. ♂ 11才	クロラブリン 400 mg	血	N. D.	N. D.	1.56	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
		尿	N. D.			N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	CP 400 mg	血	1.50	3.80	2.40	1.80	1.40	1.20	N. D.
		尿	3.0			3.7	1.1	1.6	N. D.
K.S. ♀ 10才	クロラブリン 400 mg	血	N. D.	N. D.	1.50	3.00	N. D.	N. D.	N. D.
		尿	N. D.			0.1	N. D.	N. D.	N. D.
	CP 400 mg	血	1.20	1.40	1.80	3.56	2.20	1.30	N. D.
		尿	1.3			2.0	2.4	1.0	N. D.
N.M. ♀ 7才	クロラブリン 400 mg	血	N. D.	N. D.		N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
		尿	N. D.			N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	CP 400 mg	血	N. D.	1.20	1.50	1.30	1.20	1.00	N. D.
		尿	0.8			1.0	1.2	2.0	1.8



昭和医大小児科 中 沢

表 1 市販  $\gamma$ -globulin のチフス, パラチフス凝集素含有量

$\gamma$ -globulin の種類	抗原の種類	$\gamma$ -globulin 凝集値						
		8×	16×	32×	64×	128×	256×	512×
邦製 A 社	1) チフス V1	+	—					
	2) チフス O	≡	≡	≡	≡	+		
	3) パラチフス A, D	+	—					
	4) パラチフス B, O	≡	≡	≡	≡	≡	+	
外国製 B 社	1) 同 上	+	±					
	2) 同 上	≡	≡	≡	≡	≡	+	
	3) 同 上	+	±					
	4) 同 上	≡	≡	≡	≡	≡	+	±
邦製 C 社	1) 同 上	+	±					
	2) 同 上	≡	≡	≡	+	±		
	3) 同 上	+	—					
	4) 同 上	≡	≡	≡	≡	+	±	
邦製 D 社	1) 同 上	+	±					
	2) 同 上	≡	≡	≡	≡	+		
	3) 同 上	+	—					
	4) 同 上	≡	≡	≡	≡	+	+	±

慈恵大小児科 国 分

表 1 ヒト  $\gamma$ -globulin 投与後の人体内推移

A)  $\gamma$ -gl 30 mg/kg 投与群

No. 3 男 2才9月 15.2 kg

	投与前	1週後	2週後	3週後	4週後
TP (g/dl)	7.6	7.3	7.6	7.0	7.5
Al (%)	64.4	62.5	61.9	58.6	60.8
$\alpha_1$ (〃)	3.2	3.0	2.3	2.8	3.4
$\alpha_2$ (〃)	14.3	14.6	16.5	16.0	15.9
$\beta$ (〃)	8.2	10.3	7.9	8.8	8.0
$\gamma$ (〃)	9.9	9.6	11.4	13.8	11.9
total (〃)	100	100	100	100	100

No. 4 男 2才3月 14.3 kg

	投与前	1週後	2週後	3週後	4週後
TP (g/dl)	7.8	7.2	7.4	7.2	7.2
Al (%)	68.6	69.1	62.2	64.7	66.8
$\alpha_1$ (〃)	2.7	3.0	3.5	3.6	2.8
$\alpha_2$ (〃)	11.7	9.0	16.2	9.3	5.5
$\beta$ (〃)	8.5	9.9	8.3	11.8	15.9
$\gamma$ (〃)	8.5	9.0	9.8	10.6	9.0
total (〃)	100	100	100	100	100

図 1  $\gamma$ -gl 投与後の人体内推移 (30 mg/kg)

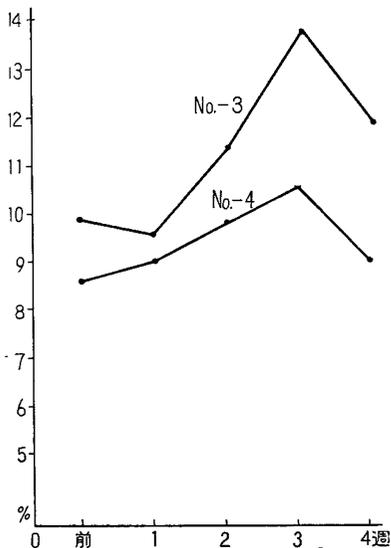


表 2 B)  $\gamma$ -gl 40 mg/kg 投与群

No. 1

男 2才 12.0 kg

	投与前	1週後	2週後	3週後	4週後
TP (g/dl)	6.7	7.6	6.8	6.5	7.1
Al (%)	68.9	65.1	63.0	66.7	66.9
$\alpha_1$ (")	3.6	2.8	4.5	4.1	3.4
$\alpha_2$ (")	13.2	14.4	15.2	12.8	12.0
$\beta$ (")	7.8	8.6	8.1	8.7	9.1
$\gamma$ (")	6.5	9.1	9.2	7.7	8.6
total (")	100	100	100	100	100

No. 2

男 2才2月 10.5 kg

	投与前	1週後	2週後	3週後	4週後
TP (g/dl)	8.3	8.2	8.1	8.0	7.0
Al (%)	59.8	51.2	51.6	55.0	58.7
$\alpha_1$ (")	3.2	3.7	3.7	3.7	2.9
$\alpha_2$ (")	10.6	16.6	14.8	13.2	11.6
$\beta$ (")	9.5	7.8	8.1	9.0	7.6
$\gamma$ (")	16.9	20.7	21.8	19.1	19.2
total (")	100	100	100	100	100

図2  $\gamma$ -gl 投与後の人体内推移 (40mg/kg)

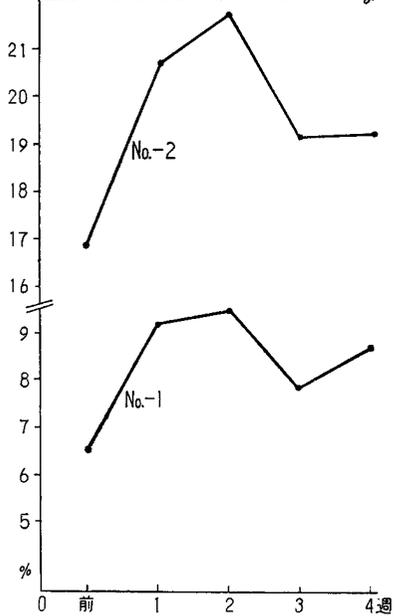


表 3 C)  $\gamma$ -gl 50 mg/kg 投与群

No. 5

男 1才 11月 10 kg

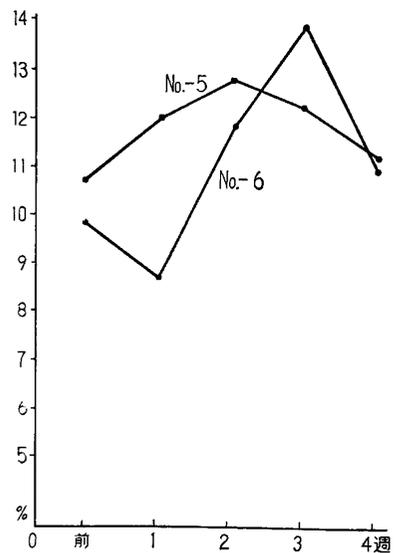
	投与前	1週後	2週後	3週後	4週後
TP (g/dl)	7.2	7.8	7.2	6.5	7.1
Al (%)	63.6	62.5	61.5	65.4	64.8
$\alpha_1$ (")	3.1	2.5	2.0	2.7	1.7
$\alpha_2$ (")	11.3	11.5	11.6	7.7	9.8
$\beta$ (")	11.3	11.5	12.2	12.1	12.7
$\gamma$ (")	10.7	12.0	12.7	12.1	11.0
total (")	100	100	100	100	100

No. 6

男 1才 11月 9.9 kg

	投与前	1週後	2週後	3週後	4週後
TP (g/dl)	7.2	7.6	6.5	6.8	6.8
Pre Al (%)	0.5	0	0	0	0
Al (")	65.1	56.2	64.4	55.9	60.6
$\alpha_1$ (")	2.6	2.7	1.1	3.3	1.1
$\alpha_2$ (")	10.2	7.5	10.1	13.6	13.7
$\beta$ (")	11.8	25.0	12.5	13.3	13.7
$\gamma$ (")	9.8	8.6	11.9	13.9	10.9
total (")	100	100	100	100	100

図3  $\gamma$ -gl 投与後の人体内推移 (50mg/kg)



横浜市大小児科 入 江

表 1 実験的感染症におけるクロラブリン投与時の白血球貪喰能

		Vo r	1 日	2 日	5 日
1	体 重(g)	1,200	1,200	1,140	1,180
	体 温(°C)	38.7	39.7	38.8	39.0
	白血球数	7,400	8,800	6,600	4,600
	澱粉貪喰率(%)	20.23	17.06	23.34	24.42
	喰菌率(%)	40.00	35.47	45.33	43.75
2	体 重	1,350	1,320	1,280	1,260
	体 温	38.7	40.0	39.4	38.5
	白血球数	6,400	8,600	7,200	4,800
	澱粉貪喰率	21.71	18.42	21.66	25.51
	喰菌率	37.61	31.63	39.28	38.53
3	体 重	1,100	1,150	1,100	1,180
	体 温	39.0	39.7	39.3	38.8
	白血球数	7,200	9,900	7,800	6,400
	澱粉貪喰率	21.33	16.86	23.28	24.31
	喰菌率	39.18	35.62	45.08	46.26
4	体 重	800	840	775	920
	体 温	38.9	40.1	40.0	39.2
	白血球数	8,600	13,500	10,000	7,600
	澱粉貪喰率	18.90	17.56	20.45	22.37
	喰菌率	38.24	34.61	39.37	40.00

表 2 実験的感染症におけるγ-グロブリン投与時の白血球貪喰能

		Vo r	1 日	2 日	5 日
1	体 重	850	850	800	
	体 温	39.1	40.0	39.8	
	白血球数	7,800	5,200	8,800	
	澱粉貪喰率	21.81	17.08	17.82	
	喰菌率	45.20	34.69	33.59	
2	体 重	1,080	1,040	1,000	990
	体 温	38.8	39.7	39.2	39.3
	白血球数	6,200	3,800	3,600	6,400
	澱粉貪喰率	19.37	15.81	16.24	19.92
	喰菌率	31.70	30.43	36.63	37.72
3	体 重	1,250	1,310	1,260	1,500
	体 温	38.2	39.8	39.8	38.8
	白血球数	8,000	6,400	2,300	5,200
	澱粉貪喰率	20.37	16.90	18.92	20.45
	喰菌率	34.69	33.09	34.61	36.65

図 1 平均値

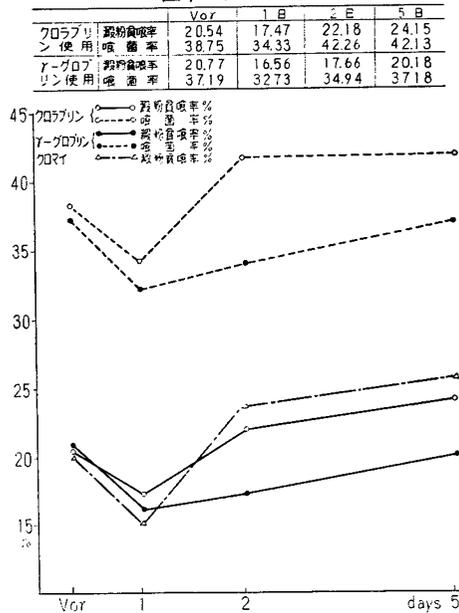


表 3

## Bronchopneumonie (クロラプリン使用例)

氏名	年令	病期	白血球数	貪喰率	クロラプリン使用量	体重(g)	氏名	年令	病期	白血球数	貪喰率	クロラプリン使用量	体重(g)		
1	1年3月	①	11,000	17.45	5.0		⑦	2月	①	14,200	20.42	2.5			
		②	13,200	20.16					②	10,400	28.22				
②	7月	①	10,200	14.39	5.0		⑧	1月15日	①	16,600	22.79	2.5			
		②	8,400	22.94					②	14,000	25.81				
3	2年10月	①	8,800	21.76	7.0		9	8日	①	23,000	16.98	1.5			
		②	29,200	20.44					②	14,000	18.55				
4	第1児	17日	①	12,600	16.33	1.5	1,750	⑩	1月	①	19,400	14.23	2.0		
			②	8,000	16.85					②	12,200	19.81			
5	第2児	16日	①	16,400	14.76	1.5	1,950	⑪	第1児	14日	①	15,400	13.38	1.0	1,625
			②	11,400	15.34						②	9,000	17.81		
⑥	1月	①	19,800	17.49	2.0		12	第2児	24日	①	14,600	16.87	1.0	2,300	
		②	11,400	24.21						②	12,200	18.25			1.0

## Bronchopneumonie (他の抗生剤使用例)

氏名	年令	病期	白血球数	貪喰率	抗生剤
1	4月	①	13,300	19.43	アクロマイシン クロマイ
		②	5,880	26.34	
2	1月	①	14,800	16.68	クロマイ
		②	11,200	19.24	
3	6月	①	11,200	12.14	アクロマイシン クロマイ
		②	8,600	15.32	
4	7月	①	13,800	16.45	"
		②	10,100	19.16	
5	10日	①	19,400	15.79	アクロマイシン
		②	11,200	18.25	
6	20日	①	13,900	15.86	アクロマイシン クロマイ
		②	9,000	18.10	

図2 クロラプリン及その他の抗生剤使用各6例の平均貪喰率

