

第13回日本化学療法学会総会特別講演等

昭和40年6月3~4日 東京都国立教育会館に於いて

会長 真柄正直

教育講演

化学療法の常在菌叢におよぼす影響

1) 腸内細菌

佐々木正五

慶大医学部微生物学教室

化学療法の常在菌叢に及ぼす影響は、一言にして言えば、感受性菌の消失と、抵抗性菌の増殖に他ならない。しかしながら、その意義を解明するには、先ず常在菌叢の性格を正しく把握する必要がある。

常在菌叢の概念は種々の資料から次第に理解されつつあるが、しかしながら今日尚不明の問題を多々含んでいる。その根本に在るものは、古くから為されてきた細菌学的研究が純培養の観点に立つていたために、菌対菌、菌群対菌群、菌種対菌種、及び菌叢と宿主の間に繰り広げられる相関関係について追究する努力に欠けていた。しかるに近年、抗生物質の発見や疾病の解析の進展に伴って、次第にこれらの関係が重視せられてきた。

即ち、2つ以上の生物が共存する場合には毎常その相互の間に Symbiosis か Antagonism が成立する。常在菌叢と宿主の間柄も同様であるが、いささか複雑で、Antagonism の休戦状態 (Commensalism と呼ぶ) が成立している。

かかる常在菌叢を形成する菌が備えるべき条件は、増殖性、馴化性、排他性、の3者であつて、これが満され、且宿主側の条件が揃えば、その菌は定住し、所謂 Resident となり、それに欠くる点があれば Transient となる。このことは動物実験上でも認められる事柄であるが、その出来上る経過は動物種、部位によつて様ではないが、宿主の成長の過程を追つて次第に完成されてゆくものである。

この様な常在菌叢とは宿主が外界と触れ合う場所——皮膚、粘膜面に形成されるが、菌叢の出来ない部位のあること、動物種或いは部位によつて特殊性の出来ること等は興味深く、その機構の解明は重要である。

常在菌叢の持つ生物学的意義に関しては研究が多いが、その知識は無菌動物との比較において、より進展してきた。即ち常在菌叢はビタミン類の供給、胆汁酸の分解、腸壁生理機能の保持、酸産生能、及び感染防禦能を介して宿主に協力的であるが、無菌動物の方が寿命が永

いことからみれば、理論的には必ずしも生命保持のための必須のものではない。

かかる常在菌叢の変動をもたらす化学療法は多くの問題を内蔵している。その一つに感受性試験は何を物語っているのか？ 菌交代症は何によつてもたらされるのか？ などについて疑問と話題を提供したい。

いつれにもせよ、混合培養の知識が進むにつれて、純培養時に見られなかつた代謝経路が知られたり、薬剤耐性の伝達能が明るみに出たり、更にはファージによる病原性の伝達が発見されてきている今日、常在菌叢の意義は再検討されるべき曲角に来ていると思われる。

教育講演

化学療法の常在菌叢におよぼす影響

2) 気道内細菌

河盛勇造

熊本大学教授

1. 緒言

与えられた題目は、化学療法の気道内常在菌叢におよぼす影響であるが、私は主として化学療法による気道菌叢の攪乱によつて生じる臨牀的な2, 3の問題について、わが国諸研究者の業績の一部を紹介すると共に、私共自身が行なつた研究成績を報告する。

2. 気道の常在菌叢

消化管と同様、気道は元来外気と交通している臓器であるから、決して無菌ではなく、生後短時間で既に口腔・咽頭・気管内から細菌が分離され得ることが知られている。JAWETZ の著書によつても、主として上気道に認められる細菌には肺炎球菌・ブドウ球菌・ヘモフィルス・ナイセリア・連鎖球菌など、病原菌・非病原菌共多種にわたつている。

この様な常在菌は気道の深部に入るにしたがつて少数になつている。しかし私が肺結核患者について気管支鏡下に気管支分泌物を採取し培養した成績では、肺結核病巣に関係のない区域の気管支開口部では極めて稀に菌を証明するのみであつたが、病巣に関係する気管支では比較的高率に菌を認め得た。

高橋久雄博士も気管支鏡検査を行なつた約100例について同様の検索を行ない、口腔および上気道常在細菌は

病原性如何に関せず、健常気管支からの検出率は低いが、深部気道に炎症を認める場合は喀痰とほぼ同率に検出されると報告した。

3. 化学療法による気道菌叢の変動

気道常在菌は現在慣用されている種々な抗生物質に対して感受性を有するものが多いから、この菌叢は当然化学療法により影響される。長谷川弥人博士の報告によると、咽頭細菌叢が化学療法によつて変化を来したものは18例中15例で、ことにTCを含む5例ではすべて変化が証明された。

私共は肺化膿症および感染性気管支拡張症約30例について、入院時および経過中の喀痰中細菌を検索したが、既往の化学療法が1週以内の短期間のものでは肺炎球菌またはブドウ球菌以外はほとんど検出されなかつたのに対し、長期間化学療法を行ない且それが不規則であつた例では、グラム陰性桿菌・カンジダ・ナイセリアなどの出現が多くなつている。これ等はまた経過中症状の増悪を認めない時期の喀痰からも多く証明されるのである。

4. 気道菌叢の変化の臨牀的意義

a. 呼吸器感染症起炎菌決定の困難性

呼吸器感染症の原因菌を喀痰を用いた検査によつて決定する際には、種々な困難性がある。すなわち喀痰が深部病巣から喀出されるまでの間に上気道常在菌によつて汚染を受ける点、および喀痰内における細菌の所在が必ずしも均等でないことが、主なものであるが、ことに前が最も重要である。前述の様に気道菌叢が化学療法によつて影響を受けた場合には、一層混乱を来すのである。

これを防ぐために、材料の採取を気管支鏡下に行ない、あるいはPECORAらの経気管ビニール管挿入法も用い得るが、臨牀的には反覆実施は難しい。それよりも喀出された喀痰を十分洗滌して膿状部分のみを培養に供する方法が実用的である。私共は肺結核の混合感染の研究以来この方法を用いているが、最近LAPINSKIら、塩田憲三教授らもこの方法の有用性を報告している。

しかしこの様にして得た喀痰でも、上述の如く常在菌叢の混入は防げないので、呼吸器感染症の起炎菌決定には、一定の基準を考えねばならない。鳥居敏雄教授は連続的に多量に同一菌が検出され、その消長と臨牀症状が一致することなど、4項目を挙げ、この基準によつて、急性肺炎5例全部から肺炎球菌を、肺化膿症6例からも肺炎球菌4例、ブドウ球菌2例を、原因菌として得たと報告している。

私共の成績では肺炎球菌証明例でも、この菌の集落数が必ずしも他菌種よりも多くなく、むしろ少数のことが多く、化学療法によつてこの傾向は更に強くなるので、

肺炎球菌に関する限りは、少数の菌でも病原的意義を考えねばならないと思う。

b. 菌交代現象

化学療法によつて気道常在菌が変ることは、菌交代現象を起す可能性があり、菌交代症発現は呼吸器感染症に対する化学療法の副現象に数えられる。菌交代症の発現に際していわゆる低毒力菌が、いかなる機作によつて病原性を発揮するかは、尚明らかでない。

私共はマウス皮下に無菌膿瘍を作成したり、あるいは抗腎・抗肺血清と共に菌を接種する方法によつて、低毒力菌が予め傷害を受けた臓器や組織では長期間定着することを認めているが、この様な事実も菌交代症発現に関与し得るのではないかと考えている。

5. 結語

化学療法によつて気道細菌叢が影響を受けることは事実であり、慢性呼吸器感染症の治療に際しての点の注意は必要ではあるが、臨牀的にこれが大きい意義を認める例は少く、むしろ適正十分な化学療法の励行によつて、その実害は防ぎ得ると思われる。

教育講演

抗生物質の作用機序

田 中 信 男

東大・応微研 教授

抗生物質の作用の特徴の1つは寄生体(病原菌など)の発育を阻害するが、宿主の細胞には障害を与えないことである。これを抗生物質の選択毒性(Selective Toxicity)という。本日はこの選択毒性を中心として、細胞壁合成と蛋白合成との阻害を1次作用点とする抗生物質の作用機序研究の現状について述べる。

I. 細胞壁合成阻害を主とする抗生物質

細胞壁(cell wall)は細菌、真菌などの微生物の細胞質膜(cytoplasmic membrane)のさらに外側に存在し、微生物の構造をささえ、rigidityを保持しているが、哺乳動物細胞には細胞質膜は存在するが、細胞壁は欠けている。このために、細胞壁の合成を阻害する抗生物質は一般には微生物に溶菌的に作用するが、哺乳動物には毒性が少く、化学療法剤として優れた選択毒性を示すと考えられる。細菌の細胞壁はmucopeptideとteichoic acidとが結合したpolymerである。Penicillin, Cephalosporin, Bacitracin, Novobiocin, Vancomycin, Cycloserineなどの抗生物質が細胞壁mucopeptideの合成を阻害することが報告されている。Novobiocin, Vancomycin, Penicillinについてはteichoic acidsの合成阻害の報告もある。このうち、Penicillin並に

Cycloserine による細胞壁 mucopeptide の合成阻害はくわしく研究されている。Cycloserine は D-alanine 拮抗物質として mucopeptide 合成系のうち D-alanine racemase と D-ala-D-ala synthetase との反応を阻害することが認められている。私どもは O-carbamyl-D-serine という抗生物質の作用機序の研究を行なつたが、この物質も D-alanine 拮抗物質として細胞壁 mucopeptide 合成を阻害し、しかも Cycloserine と相乗作用があることがわかつた。この2つの抗生物質は細胞壁合成系の連続しておこる酵素反応(Sequential enzymic reaction)に作用するために相乗効果を示すものと考えられる。

II. 蛋白合成を主とする抗生物質

蛋白合成はアミノ酸の活性化, aminoacyl-tRNA の形成, DNA を鋳型とする mRNA の合成, mRNA とリボゾームとの結合, mRNA-リボゾーム結合物上におけるアミノ酸の配列, 縮合, でき上つた蛋白のリボゾームからの遊離などの諸過程をへておこることが知られている。

この蛋白合成系の大筋は哺乳動物細胞と微生物とで共通であり、これに作用する抗生物質は Puromycin, Blastidicin S のように選択毒性の低いものである。一方、蛋白合成系、殊にリボゾームの構造あるいは mRNA-リボゾーム結合物の構造乃至機能は微生物と哺乳動物細胞とは異なっており、これに作用する抗生物質は Chloramphenicol, Streptomycin, Kanamycin のように選択毒性を示し、化学療法剤として優れた特性を具えているものである。

Chloramphenicol, Tetracyclines, Macrolides (erythromycin, oleandomycin, leukomycin, chalcomyacin), Lincomycin, Mikamycin (streptogramin, ostreogrycin, vernamycin), Streptomycin, Kanamycin, Neomycin, Kasugamycin, Puromycin, Blastidicin S, Cycloheximide などの抗生物質が蛋白合成阻害を1次作用点とすることが知られている。このうち、とくに Chloramphenicol, Streptomycin および Puromycin については広範囲な研究がなされており、その現況について説明する。

Mikamycin はAとBとの混合物であり、両者の間に著明な相乗効果があることが特徴である。1種類の細菌でも、抗生物質に対する感受性を異にする集団からなる場合には、見かけ上の相乗作用がおこる。Mikamycin AとBとの場合には、大腸菌の無細胞系におけるポリペプチド合成の阻害でも、A, B 間に相乗作用がおこることから、Mikamycin の相乗効果は、抗生物質に対する感受性に関して細菌が不均等な集団であるために見か

け上おきたものではなく、分子レベルでおきる相乗作用であることが推論される。Kanamycin と Streptomycin との間の一方的交叉耐性に関しても蛋白合成系に興味ある知見を得ている。

東大・応微研の私どもの研究室と予研抗生物質部とで作用機構を研究した抗生物質中、蛋白合成の阻害が一次作用点と考えられる5つの抗生物質の選択毒性は表の如くである。

○ リボゾーム系による蛋白合成の阻害作用

	哺乳動物細胞	微生物
Kanamycin	—	+
Mikamycin	—	+
Kasugamycin	—	+
Blastidicin S	+	+
Enomycin	+	—

十 阻害が強い — 阻害が弱い

Kanamycin, Mikamycin, Kasugamycin は細菌の蛋白合成系を強く阻害するが、哺乳動物細胞の蛋白合成系に対する作用は弱い。Enomycin は逆に哺乳動物細胞の蛋白合成系を強く阻害するが、細菌の蛋白合成系に対する作用は弱い。Blastidicin S は両者の系による蛋白合成を強く阻害する。この蛋白合成系に対する選択毒性はこれらの抗生物質の生物学的活性とよく一致することは注目される。

すなわち、Mikamycin, Kanamycin, Kasugamycin は毒性の少ない抗菌物質であり、Enomycin は抗菌力のない制癌抗生物質であり、Blastidicin S は毒性の強い抗菌物質で、制癌作用もある。

この選択毒性はリボゾームの構造に由来するものと思われる。

特別講演

医学領域外に於ける抗生物質の現況

1) 獣疫領域

渡 辺 守 松

農林省家畜衛生試験場

国家検査に出された獣疫領域の抗生物質はその検査件数は最近5年間に2倍強となつた。毎年20% ぐらいずつ増加している。昭和38年度の検定実績を示すと、表1のとおりである。

注入剤と注射剤とに不合格がある。小メーカーが共同して設備のよい所で製品をつくらうとする動きがあるやに聞いている。さうなれば、不合格品はなくなるであらう。

表 1. 昭和 38 年度抗生剤検定量

	検 定		合 格	
	ロット	量 (g)	ロット	量 (g)
飼料添加剤	(533)	1, 103, 969, 815	(533)	1, 103, 223, 159
注入剤	(264)	23, 325, 438	(255)	22, 327, 289
挿入剤	(14)	560, 290	(14)	537, 738
経口投与剤	(101)	39, 862, 372	(101)	39, 828, 395
注射剤	(29)	3, 493, 166	(27)	3, 306, 634

(1) 飼料添加剤は抗生剤を飼料に混じて与え発育促進用に使われるもので、発育速度の早い鶏と豚に使われている。その種類と量は、昭和 38 年度において(以下、同じ)CTC : 421, 500, 000 g, OTC : 378, 245, 265 g, PC : 252, 346, 900 g, ハイグロマイシン : 32, 971, 944 g, PC+SM 16, 108, 3994 g, ロイコマイシン 1, 304, 000 g である。

(2) 注入剤は牛乳房炎や牛子宮内膜炎の治療用に使われるもので、その種類と量は、PC+SM : 9, 835, 863 g, FM : 3, 190, 430 g, PC+SM+LM : 2, 368, 500 g, PC+SM+FM : 2, 201, 830 g, CTC : 936, 075 g, パントラシン・879, 040 g, OTC : 936, 075 g, CTC+SM+FM : 735, 084 g, PC+KM : 481, 288 g, PC : 282, 366 g, PC+SM+TC : 137, 259 g, SM+FM : 111, 564 g である。

(3) 挿入剤は牛の子宮内膜炎の治療あるいは予防に用いられるもので、その種類と使用量は、CTC+FM : 375, 818 g, SM : 158, 280 g, PC : 23, 640 g である。

(4) 経口投与剤は一般治療、時に予防用に用いられ、その種類と使用量は OTC : 14, 766, 810 g, CTC : 14, 172, 975 g, SM : 5, 775, 965 g, TC : 2, 987, 260 g, コリスチン : 1, 002, 900 g, SM+パントラシン : 954, 835 g, タイロシン : 167, 650 g である。

(5) 注射剤は：般治療で、タイロシン 256, 450 cc, PC : 939, 140 cc, PC+SM : 111, 044 cc である。しかし、注射剤は昭和 39 年度から獣医用は農林省で検査を担当することに変えられたので、39 年には非常に増加した。すなわち、PC : 13, 358, 020 cc, OTC : 547, 500 cc, PC+D. SM : 535, 594 cc, タイロシン : 298, 000 cc, D. SM : 144, 215 cc, PC+SM : 55, 720 cc である。

飼料に抗生剤を加えて発育促進のために常時与えていることや、2 種以上の抗生剤を加えたものを用いることによつて耐性菌の問題が大きくなった。農林省では特別研究費をとつて、数機関が共同して耐性菌の問題を検討中である。現在のところ、大腸菌やブドウ球菌その他の菌の耐性株が高率に存在し、空中にも耐性菌がかなり存在していることが判明しているが、その成績は、いずれその研究委員会によつて発表されるはずである。

また、牛の人工授精において優良雄牛の精液をできるかぎり多くの雌牛に種付けするために精液希釈剤で希釈するが、雑菌混入による子宮内膜炎の発生子防のため抗生剤を希釈液に加える場合が多い。しかし、最近では抗生剤を精液に加えて保存しても汚染菌を抑えることができなくなり、また、カンディタなども多くなる傾向がある。

耐性菌は獣医領域においても大きな問題となつてきた。

今後の問題としてもつとも開発が希望される薬剤は、鶏のマイコプラズマ症と子豚の大腸菌性下痢の治療薬である。鶏のマイコプラズマ症は、1, 500 万ドルの研究費と 10 年間にわたる米国の研究成績では、感染初期に用いれば有効な抗生剤が 1.2 あるが、高価な点と、慢性病のため感染初期を見つけることが困難な点で一般にはすすめられないという研究委員会の結論である(1962)。それで安価で実用的な薬剤の開発が強く望まれる。

子豚の白痢による損害も世界的で、抗生剤による治療である程度成績をあげているが、より安価で有効なものの開発が望まれる。

畜産は経済を離れては成立しないからである。

いろいろの病気があるが、特にこの 2 つの病気は世界的に損害が大きいので、安価で有効なものが開発されれば世界的に貢献しうるのであろう。

特別講演

医学領域外に於ける抗生物質の現況

2) 農薬、食品保存

米原 弘

東大教授

医学領域外に抗生物質が利用される面は種々あるが、その使用量は年々増加し、米国では既に、医学領域外に利用されるものの量が、医療用抗生物質よりも多くなつている。その使用量は今後益々増加するものと考えられる。

抗生物質は元来、抗菌力を有することを特徴とする物質であるから、これを農薬として利用しようとする試みは、ペニシリン以来各種の抗生物質を用いて試みられている。殺菌剤としての用途の外に、殺虫剤、抗ウイルス剤、植物成長調整剤、忌避剤、誘引剤として開発されたものもあるし、今後、そのような物についての研究が行なわれるであろう。

抗生物質を農薬として使用しようとする場合、次の如

き要件を備える必要がある。

1. 対照病害に対する効力。試験管内で、病原菌に有効であつても、温室、圃場で用うれば効果が無い場合は屢々見られる現象であり、圃場散布で有効でなければならない。また、抗生物質の作用する面では、葉面上で病原菌に作用する。植物体内で病原菌に作用する。植物体内で有効型に変化して作用する。植物に作用して発病を防ぐ、などが考えられる。

2. 高温、多湿、日光下の悪条件下で安定でなければならない。

3. 葉害が強いとか、残留性が強く、後々まで残らないことが望まれる。現在使用されている抗生物質は、大よそ、10日位で消滅するようである。

4. 廉価であること。農業生産の経済性に適しなければどんな有効なものでも、市販出来ない。

5. 耐性対策を考えること。将来、耐性菌の生ずることを考慮し対策を立てておくべきである。

このような条件を満たすものとして、現在実用されている農業用抗生物質としては、医薬用に開発されたものを副次的に利用している、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコールなどの抗細菌剤、グリゼオフルビン、シクロヘキシミドなどの抗カビ剤が使用されている。我国で、農業用を目的として開発されたプラストサイジンS、カスガマイシン、セロサイジン、フォルマイシン、ラウルシンなどが、抗イモチ剤、抗白葉枯病剤として実用されつつあることは外国では例のないことである。

食品保存に関しては、最近、特に目新しい進歩は見られない。世界各国共、食品保存用として、テトラサイクリン類の5~10ppmの使用を許可しているのみであるが、例外として、英国ではナイシンとナイスチンとを特定条件で使用することを許している。

その他、抗生物質の医学領域外の利用法として、醗酵調剤、生化学試薬、菌学的利用などがあるが、その使用量は微々たるものである。

特別講演

医学領域外に於ける抗生物質の現況

3) 抗生物質の生産使用の現況

八木 沢 行 正

日本抗生物質学術協会

生産金額からみた抗生物質

1963年の医薬品の生産額は3,363億円で、化学製品の全生産額の24.9%に当り、主位を占める。同年の抗生物質の生産額は358億円で、医薬品の10.65%に当

り、ビタミン剤の774億円(23.02%)に次いでいる。

抗生物質別には、CPが93.2億円、TCが50.5億円、SMが40.4億円、KMが33.6億円、PCが25.9億円、EMが24.9億円で、上位6位までをいわゆるMajor antibioticsが占めている。これに続くのがCS 16.1億円、Mycillin(PC+SM) 8.1億円、NB-TC 6.9億円、OTC 6.1億円、GRF 5.9億円、TRM 4.5億円、MT 2.7億円である。

生産数量からみた抗生物質

生産金額では、単価が高いものが上位に来るので、生産数量をみると、金額では5位のPCと3位のSMは約44トンで、第1~2位を占め、CPとTCの約25トン、KMとEMの約8トンを大きく離し、依然として最も多く用いられているのをみとめる。MTは、金額では15位までに入っているが、数量では1.38kgにすぎない。もつとも、MTのばあいは、使用量も1日0.5~1.0mgという少量である。

1963年の生産を国家検定の合格数量(軟膏等の少数の製剤は検定なし)からみると、注射または内服によつて全身的に投与される抗細菌性物質では、SM 44,002kg、PC-G、PC-V、PP-PE 42,151×10⁹u、合成PC(PE-PCを除く) 1,372kgに続いて、CP、TC、KM、EM、OLM、CS、NB、LM、OTC、CTC、VM、SPM、PRMの順となり、CLは2,735×10⁹uが生産されている。これらは、主として単剤として用いられ、例外的にNBはTCとの合剤として95%が用いられているが、TCのほうは、NBとの合剤のほか、OLMとの合剤(Sigmamycin)、KMとの合剤(Kanacycline)等がありながら、4/5は単剤として用いられ、Mycillinに用いられるPCとSMも、各単剤の1/6以下である。

外用抗細菌物質では、FRMの371kgが最も多く、GR-Jが37kgでこれに次ぎ、BC、PL、MK、GR(Dubos)はごく少い。抗カビ物質では、内服するGRFが3,314kgで圧倒的に多く、TRMとVRがこれに次ぎ、NYSとPNTはごく少く、AMPHは1年83gという微量である。これらの外用抗生物質のばあいは、合剤の比率が著るしく高いのが特長である。

抗腫瘍性物質としては、MTが最も多く、CHRMがこれに続き、CZP、SKMはごく少量である。

抗生物質として現在発売されているのは上記の32物質と1963年にたまたま発売されなかつたDMC、ACTの2物質がある。このほか、CRM、ATHR、THZLの3物質は、最近発売されていない。

抗生物質の塩・誘導体と製剤

抗生物質は、使用目的にしたがつて、種々の塩、エステル、誘導体がつくられ、これらを用いて種々の製剤が

製造されている。一般に、歴史が古く、応用範囲が広い抗生物質では、主として溶解性の異なる多数の塩、エステル、誘導体がつくられ、新しい物質、適応が少ない物質では、これらの数は少ない。

PC のばあい、PC-G の Na, K 塩に続いて、プロカイン塩、ピリミジン塩、DBED 塩ができて、投与間隔は延び、内服が有効となつたほか、PC-V, PE-PC, PP-PC の内服に適したもの、DMP-PC, MPI-PC, MCI-PC のような抗 Penicillinase PC ができ、さらに広範囲 PC とよばれる AB-PC がつくられ、これらを用いた製剤は、大きく分けても約 100 種類に及ぶ。

SM, KM, PRM, FRM は主として硫酸塩がつくられ、前 2 者は注射と内服、PRM は内服、FRM は内服と外用の製剤がつくられている。なお、SM のばあいには、DHSM, DOSM の 2 誘導体と SM-INH がある。

CP では、Palmitate, Succinate, Morpholinacetate が活用され、Stearate, Monostearoylglycolate が製造されたこともある。TC 類では、CTC はほとんど製造されず、OTC も一時より減つて、TC が主体となり、TC は塩酸塩、塩基、メタリン酸塩、Pyrrolidinomethyl TC およびその硝酸塩と多彩である。近くは、DMC が発売されている。

Macrolide 抗生物質では、EM に塩基のほか Ethylcarbonate, Stearate, Propionate, Estolate, Glucoheptonate, Lactobionate があり、LM にも塩基のほか、Acetyl LM, Stearate, Tartarate, Succinate がある。OLM はリン酸塩と Triacetyl 誘導体で出発し、SPM は塩基で始まり、近く Acetyl 誘導体が提供されようとしている。

これ以外の物質では、CL に硫酸塩または塩酸塩とメタンスルホン酸ナトリウムがあつて、毒性の点で著しく異なり、CZP に A の遊離酸、Na 塩、Ca 塩があるほか、塩や誘導体の数はきわめて少ない。

未発売の主な抗生物質

本学会の第 11 回総会シンポジウムで発表された Rifamycin SV, 第 12 回総会の Lincomycin と TC-Methylene-L-lysine (Tetralysal), 本第 13 回の Cephaloridine, Cephalothin のほか、本学会の総会または地方会で一部の成績が発表されたものに、Methylene-OTC (Methacycline), EM-ethylsuccinate, Pyrolnitrin, Azalomycin F, Pimaricin, Kasugamycin, Thiophenicol 等がある。

また、米国、英国等で発売または研究され将来輸入されることも考えられる物質に、Ancillin, Nafcillin, Quinacillin, Dicloxacillin 等の合成 PC, 合成 Cephalosporin C の Cephaloglycine, また Ristocetin, Vanco-

mycin 等があり、日本で開発された Acetyl SPM も臨床実験がおこなわれている。

抗生物質の製造

CP は合成法でつくられ、他の物質はすべて醗酵法でつくられている。上記の 37 種類に獣医畜産専用、農業専用用の物質を加えると、既発売の物質は合計 43 種類になるが、そのうち、17 種類は日本の研究者によつて発見されたものである。KM, FRM, MK, ATHR, SKM, KSM (梅沢浜夫ら), LM, CZP, MT (秦藤樹ら), TRM (細谷省吾ら), PNT (梅沢純夫ら), VR, BL-S, Celloclidin (住木諭介ら), GR-J (大谷象平ら), CL (小山康夫ら), CHRM (立岡末雄ら) がこれである。

これらと初期の PC, BC 以外は、外国特許によつて製造され、また最終製品として輸入されている。合成または醗酵による製造は 16 社でおこなわれ、SPM, NB, PRM, VM, PL, GR, NYS, AMPH, ACT, CRM (LCM, CER, CET), Tylosin, Hygromycin B の 12 種類を除く 31 種類が製造されている。外国の製造特許および輸入品に支払っている金額は決して少くないが、一方、KM, VR, CL, TRM, LM, MT, CHRM 等は技術または製品を輸出し、輸出は順調に伸びている。

使用の現況

生産または輸入された医薬用の抗生物質製剤は、厚生省が定めた抗菌性物質製剤基準による国家検定を国立予防衛生研究所で受け、検定に合格したものが発売される。その規格と試験法は、米国 FDA その他の国の基準とほとんど同じである。

臨床使用は、その 80% 以上が社会保険によつて支払われ、社会保険における抗生物質の使用基準が適用される。この基準は、1962 年 10 月に 5 年ぶりで改正され、その後 2 年半以上になるのに追加改訂がなく、PP-PC, MCI-PC, AB-PC, PNT, SPM, DMC, PRM-TC の硝酸塩、その他の新製剤は保険診療に使用できない。化学療法法の進歩を診療に反映できないのは遺憾である。

その他の応用

農業、食品保存、獣医、畜産方面の応用は米原、渡辺両博士の講演のとおり、重要性を増している。

このほかに、TC の蛍光の悪性腫瘍診断への応用、養殖真珠発育測定への応用、養殖真珠の核挿入のさいの PC による感染防止、微生物の分離培地または組織培養培地への抗細菌または抗カビ物質の添加、ビール酵母の雑菌防止への PL 添加等があり、*Corynebacterium*, *Listeria*, *Erysipelothrix* 層菌の分類への応用もある。また、蛋白の合成阻止に Puromycin 等、プリン合成阻止に Azaserine, Angustmycin 等、核酸合成阻止に Actinomycin, Mitomycin C 等を用いた研究が多い。このほか、抗生

作用とは離れるが、Cycloheximide は鼠族の忌避剤として実用されており、蜜蜂の寄生虫に対する Antimycin の応用も報告されている。

シンポジウム

グラム陰性桿菌感染症の治療

(主として大腸菌、緑膿菌を中心として)

1) 緑膿菌菌体成分と感染の諸問題

本 間 遜

東大伝研

緑膿菌感染症は非常に劇烈なものから全く障害を与えないものまで種々様々である。しかし今日臨床上の問題となつていのは化学療法の結果、自然耐性菌としての本菌の高率の感染でありいわば真菌症と類似の意味に於てである。一方放射線コーチゾンを用いる動物実験に際して本菌感染が重要な障害となつており、これはとりもなおさず実験動物飼育上の大きな問題でもある。このような感染の実体は本菌が人及び動物に常在していることから非常に困難な状況にある。即ち菌自体の病原的、疫学的研究と共に人及び動物のいわゆる自然抵抗性、自然抗体の研究がなされねばならない。

これらの研究のまず第一に要求されるのは細菌学的診断であり、本日はその血清型別とファージ型別についてのべた。まず血清型別は私共の保存菌株 22 株と NIH の VERDER より分与された 15 株の抗血清をつくり、O 抗原のみによる凝集反応を行なつた。そしてその各型についてファージ 27 株で更に細分することが出来た。国内 9 カ所よりの菌株 292 株をしらべたが、VERDER の抗血清で凝集されなかつたものは 40 株(13%)で私共の 22 株の抗血清で凝集しなかつたもの 31 株(11%)で両者に全く凝集しなかつたものは 29 株(10%)であつた。つまり両方の抗血清では被検株 292 の 90% が分類可能である。又米国の株は VERDER のグループ I, II, III に入るものが多いが、本邦でも同様の結果をえた。

次に院内感染の問題であるが、私は 1960 年に同一株感染は案外少い事をのべているが、今回の血清型別による結果から改めてこの事が実証された。即ち 9 カ所の材料中から同一株の検出例は極めて少く、同一株による院内感染は極めて少数例であつた。これを要約すると(イ)同一病院で極めて院内感染を疑われる状況の下でも同一株による感染は殆んどみられなかつた。(ロ)同一患者の同種材料ですら短時日の間に異なる菌株が反覆して検出された。(ハ)同一患者でも左右腎のように近い病巣から同時に採取した尿に異なる菌株が分離された。このことか

ら本菌感染症は複数の株の感染の可能性が示唆され、これが何によるものであるか自家感染の可能性も否定出来ない。即ち病院内の清潔は患者自体の清潔にまで及ばなければ院内感染の問題の根本的解決は望まれない。

2, 3 の抗生物質が本菌の感染に有効な事は論をまたないが、本菌感染症が慢性の経過をとることから化学療法はしばしば効を奏さない。この意味に於て本菌の感染防禦性抗原及びその抗体の感染防禦及び治療効果をしらべてみた。本菌の培養濾液が感染防禦効果のあることは既に 20 数年前に故細谷教授及びその一門によつて確立されていることである。其後私共によつてその有効因子である内毒素の化学構成が詳しく研究されたが、其抗原の微量はウサギ、マウス、モルモットに著しい効果を示す。今回は本抗原の抗体(ウサギ抗血清)が治療効果があるかどうかコリスチンを対称として動物実験を行なつた。対照としてコリスチンを用いたが生菌(10 万倍致死量)をマウスの腹腔に注入した直後に人体の 1 日極量を 1 回皮下に注射したが全く効果なく、その 10 倍量を注射して初めて耐過した。抗血清は凝集価 2560 のウサギ抗血清 0.1 cc の皮下注射で充分に 10 万倍致死量を耐過した。能働免疫の場合 10 μ g の注射で十分である。即ち本抗原は感染防禦抗原として極めて有効な抗原であるばかりでなく、その抗血清は治療に用いても動物実験では著効を呈する。

私共の抗原が又チフス菌、クレブシエラに対して非特異的効果のあることは米国の Wallace Lab. の FUKUI 博士の私信で明らかにされた。一方本菌感染はいわゆる自然防禦機構と密接な関係があり、放射線、コーチゾンの過量を用いた動物は腸内口腔内菌の血中移行により死亡するが、その菌が本菌の場合は抗生物質によつて救うことが出来ない。この場合本菌抗血清及び人 γ -グロブリンは著効を呈する。以上の事からも本菌感染がいわゆる自然防禦機構と密接な関係のあることが伺われる。しかもこれらの自然防禦機構との関連は LANDY 等が人血清中に本菌の特異抗体が高率に存在することを証明しているので特に γ -グロブリン中の本菌特異抗体の存在と大きな関連があることが推定される。

要するに本菌感染症の予防治療に本菌抗原或は抗血清は症例により有効であろう。そのためにはまず病巣の菌の同定を行ないその経過中の菌株の変動に注意しなければならない。

最後に本菌々体成分と病原性の関係について 2, 3 の例をあげ論じた。

[質問] 白羽弥右衛門(大阪市大第 2 外科)

われわれは、今日緑膿菌の血清型、ファージ型および両者を併用して、その分類を行ない、すでに同一パタン