

lin (BL-P 804) の使用経験

白羽弥右衛門・酒井克治 田中公一郎
奥山宣夫・岡本源八・中尾純一

(大阪市大第2外科)

ペニシリン(PC)の化学構造が明らかにされて以来、6-aminopenicillanic acid を母核として、多数のペニシリン誘導体が半合成されている。経口用PCとしては、phenoxymethyl-PC, phenoxyethyl-PC, phenoxypropyl-PC および penicillinase に安定な MPI-PC, MCI-PC が相次いでつくられ、さらに、グラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力のある aminobenzyl-PC が合成されるにいたつた。われわれは aminobenzyl-PC に類似して広域スペクトラムをもつ Hetacillin について、病巣由来ブ菌およびグラム陰性桿菌に対する抗菌力をしらべ、これを外科的感染症患者に試用したので、その臨床成績を報告する。

昭和40年1月から昭和41年1月までの間にわれわれの外科学教室をおとづれた種々の感染症患者の病巣から分離された coagulase 陽性ブ菌 66 株について、Hetacillin の抗菌力を4倍稀釈寒天平板法によつて測定した。その結果、ブ菌 66 株中 38 株 57.6% の菌株は Hetacillin 100 mcg/ml 以上の耐性を示し、MIC 1.6 mcg/ml 以下の感性菌は 17 株 (25.7%) でその感受性分布にひろいばらつきをみとめた。いま、ブ菌に対する Hetacillin の MIC 1.6 mcg/ml を感性限界とすると、66 株中 17 株 25.7% が感性、49 株が耐性で、耐性率は 74.3% となる。つぎに、これらのブ菌 66 株の PC-G と Hetacillin の感受性分布を比較してみると、両剤の間には交叉耐性のあることが推定される。

つぎに、種々の感染症患者の病巣から分離されたグラム陰性桿菌の Hetacillin 感受性をしらべてみた。感性検査には brain heart infusion agar を培地とする4倍稀釈寒天平板法をもちいた。ここで被検菌の接種菌量を一定にするために、0.5 ml の普通ブイヨン中に1白金耳の被検菌苔を植え、37°C 6 時間培養し、その 0.1 ml を 10 ml の brain heart infusion broth を加えて 100 倍に稀釈し、この1白金耳をあらかじめ抗生剤を加えた寒天平板に画線塗抹し、37°C 20 時間培養し、菌の発育が阻止される最小濃度を求め、その菌の MIC とした。その結果は、大腸菌 12 株中 11 株は 6.25 mcg/ml の Hetacillin 濃度で発育を阻止され、*Klebsiella* はその 80% が 100 mcg/ml またはそれ以上の MIC を示した。また、*Proteus* 4 株中 3 株は 1.6 mcg/ml の Hetacillin 濃度で発育を阻止された。

つぎに Hetacillin の臨床試用成績についてのべる。昭和40年1月より昭和41年3月までの間にわれわれ

の外科学教室を訪れた外科的感染症患者 24 人に Hetacillin を試用してみた。1日 1,000 mg を4分割して、1回 250 mg を6時間毎に経口的に投与し、3~9日間連続投与した。また、筋肉内へは、1日量 500~1,000 mg を2~4分割して5~6日間投与した。なお、臨床効果の判定にあつては、病原菌陰性化、解熱、自・他覚的炎症症状の消失または軽快したものを有効、炎症症状のまったく消失しなかつたものを無効と判定した。その結果は、外科的感染症患者 24 人に Hetacillin を投与したところ、有効 17 例、無効 7 例で有効率は 70.8% であつた。なお、24 例中 3 例は術後感染予防の目的で試用した。また、無効 7 例中 4 例は、Hetacillin に耐性を示す黄ブ菌とグラム陰性桿菌による混合感染症であつた。他の 2 例は、黄ブ菌およびグラム陰性桿菌単独による感染症であるが、いずれも Hetacillin および PC に耐性を示している。

副作用としては、全例中 1 例に下痢をみとめたが、全症例を通じてペニシリンアレルギー症状をあらわしたものはなかつた。

[質問] 桑原章吾 (東邦大学微生物)

Proteus 群に対する抗菌力は *Pr. mirabilis* と *Pr. vulgaris* とで質的に差があるかどうか、species を明らかにしてほしい。

[答え] 酒井克治 (大阪市大第2外科)

わたくしたちの外科学教室で分離し、実験に使用した *Proteus* は、すべて *Proteus vulgaris* である。この *Proteus* 4 株について、Hetacillin 感性をしらべたところ、4 株中 3 株は 1.6 mcg/ml の Hetacillin 濃度で発育を阻止され、1 株は 100 mcg/ml 以上の MIC を示した。

主題 15: Thiophenicol (R. T. C.)

(134) Thiophenicol に関する薬理学的研究 第1報

荒谷春恵・山中康光・檜垣雄三郎
大西黎子・大成功

広島大学医学部薬理学教室

Thiophenicol および glycinate は Chloramphenicol と近縁の化学構造をもち広領域の細菌に有効な抗生物質である。

私どもはその一般薬理作用を検討し、つぎの結果を得た。

摘出カエル心臓の自動運動を、Thiophenicol (TP)- 2×10^{-8} g/ml および Thiophenicol glycinate (TP-G)- 5×10^{-5} g/ml で抑制し、摘出ウサギ、モルット腸管の自

動運動を TP- 10^{-3} g/ml で抑制し, TP-G- 5×10^{-4} g/ml で亢進し, 10^{-3} g/ml では一過性に亢進の後抑制した。以上の諸作用は栄養液で洗滌すると速やかに回復した。

摘出ウサギ耳殻血管灌流量を TP- 10^{-2} g/ml では変化なく, TP-G- 10^{-4} では増加し血管拡張の傾向がみられた。また, ウサギ皮膚血管透過性に対し, TP-100 mcg, および TP-G-100 mcg でそれぞれ色素透過度 (30 分値) をやや亢めるが, 色素透過開始時間には著明な変化はみられなかつた。

Urethane 麻酔ウサギの呼吸および血圧に対し, TP-20 mg/kg ではほとんど影響はみえないが, TP-G-5 mg/kg およびそれ以上で呼吸を一過性に亢進し, 血圧は一過性に下降した。このような血圧下降作用は Atropine 前処置ならびに両側迷走神経の切断により軽度ではあるが減弱した。以上のごとく TP と TP-G はほぼ同一傾向の成績をしめた。ややその作用態度が異なるついている場合もあつた。

Pentobarbital 麻酔ウサギの心電図に対し, TP-40 mg/kg, TP-G-80 mg/kg ではみとむべき影響はみられなかつた。

マウス脳実質内適用の際, TP ではほとんどみとむべき症状をしめさなかつたが, TP-G では運動性の亢進がみられる場合もあつた。

健常ウサギ, マウスに 20~200 mg/kg/day 連続適用時の体重, 運動性, 尿量, 尿中 Na 排泄量および局所作用 (眼, 皮膚, 腹腔) にはほとんど変化はなかつた。

以上の諸事実より, TP, および TP-G は臨床応用における抗菌作用, 血中最高濃度およびそれ以上の濃度においてもみとむべき薬理作用をしめさないことをうかがい得た。

また, Chloramphenicol および Tetracycline にくらべ, その最少作用濃度は 10~1,000 倍であつた。したがつて, TP および TP-G は薬理作用の少ない抗生物質と思考する。

(135) Thiophenicol に関する薬理学的研究 第2報

荒谷春恵・山中康光・檜垣雄三郎
神阪和子・広実利夫

広島大学医学部薬理学教室

Thiophenicol (TP) および Thiophenicol glycinate (TP-G) の体内分布および血清蛋白, 肝臓との結合率を検討し, つぎの結果を得た。

1) Cup 法および重層法における抗菌作用 (*Staph. aureus* 209-P 株, *B. subtilis* PCl 217 株) を中心とし

た至適 pH は, それぞれ TP 6.5 および TP-G 8.0 であつた。

2) マウスの体内分布 (薄層 Cup 法) は, TP および TP-G の血中濃度の消長は持続性であり, 腎, 肺, 心および脾内濃度は血中濃度よりも高値であり胎仔内移行度は約 5% であつた。

3) TP および TP-G とウシ血清蛋白およびラット 25% 肝 Homogenate (肝 H) との結合率 (限外濾過法) は, 約 80% であり, 血清蛋白にくらべ肝 H では結合率がやや大であつた。

また, 血清蛋白の場合, 結合したものの過半量が抗菌作用をしめすのに対し, 肝 H の場合には不活性化率が血清のそれよりもやや高値をしめたが, いずれも約 30% 程度であつた。

なお, TP は TP-G にくらべ肝での不活性化がやや少ない傾向がみられた。

つぎに, 血清蛋白分画のうち, γ -globulin との結合が電気泳動図より観察された。

4) 薄層クロマトグラフィー (クロロホルム, メタノール, 17% アンモニア: 2: 2: 1 および *n*-ブタノール, 酢酸, 水: 3: 1: 1) では展開剤が前者の場合, TP と TP-G の分別がやや可能であつた。

(136) A Thiophenicol の抗菌力

三方一沢・長谷川弥人・本間光夫
富岡一・武田宏・吉村幸高
鳥飼勝隆・山田淑儿・吉田幸一郎
慶大内科

TP は CP に近い抗菌力を有するがぶどう球菌, 大腸菌等では CP より抗菌力が劣り, また CP との間交叉耐性のあることが指摘されている。しかし今回はさらに病巣分離株を用いて TP の抗菌力の現状を把握するとともに CP との関係を一層明らかにしようと試みてみた。なお最小発育阻止濃度の測定方法は, 教室では溶連菌, 緑連菌では 5% 馬血液加ハートインフュージョン寒天 (栄研) 培地, ぶどう球菌ならびに大腸菌等のグラム陰性桿菌ではハートインフュージョン寒天培地 (栄研) を用いた 100 mcg/ml よりの倍数稀釈法である。

まず敗血症患者血中由来の 5 株を含む病巣分離株 26 株を用いてぶどう球菌に対する TP の抗菌力を検討してみた。その結果, 1 株が 6.25 mcg/ml, 7 株が 12.5 mcg/ml, 11 株が 25 mcg/ml, 4 株が 50 mcg/ml, 3 株が 100 mcg/ml 以上であつた。これに対し同一菌株群を用いての CP の抗菌力は 18 株が 6.25 mcg/ml, 5 株が 12.5 mcg/ml, 3 株が 100 mcg/ml 以上であつた。これ

らの成績はすでに指摘されているごとく、ぶどう球菌に対する TP の抗菌力は CP の約 1/2~1/4 であることを示している。一方、石山らによれば TP ではコアグラゼ陽性の 59 株中 53 株が $25 \geq 100$ mcg/ml, CP では 58 株が 0.39~6.25 mcg/ml であり、上田らによれば TP では 25 株中 22 株が 25 mcg/ml 以上, CP では 16 株が 3.12~6.25 mcg/ml を示している。また清水らの成績でも TP では 20 株中 15 株が 25 mcg/ml 以上, CP では 10 株が 3.12~6.25 mcg/ml, 池本らは TP では 8 株中 6 株が 25 mcg/ml 以上, CP では 5 株が 0.78~3.12 mcg/ml でいづれの諸成績でもぶどう球菌に対する TP の抗菌力は CP にくらべ明らかに劣っていた。

しかし猩紅熱または腺窩性扁桃炎患者由来の A 群溶連菌に対しては TP は 26 株全株に 1.56~3.12 mcg/ml の抗菌力を示した。この成績は CP での 1 株が 0.78 mcg/ml, 19 株が 1.56 mcg/ml, 5 株が 3.12 mcg/ml, 1 株が 6.25 mcg/ml であつたのとはほぼ同程度で溶連菌には TP と CP の抗菌力に著差はない印象をうけた。

さらに亜急性細菌性心内膜炎患者血中由来の緑連菌についても検討してみた。その結果は TP (29 株) では 1.56~100 mcg/ml (ピークは 12.5 mcg/ml) で, CP (24 株) での 0.78~12.5 mcg/ml (ピークは 6.25 mcg/ml) にくらべ全般的に TP の方が若干抗菌力が低い傾向をみとめた。

ついでグラム陰性桿菌に対する TP の抗菌力を、まず大腸菌より検討してみると、2 株は 1.56~3.12 mcg/ml で発育が阻止できたが 49 株中 5 株は 50 mcg/ml, 39 株は 100 mcg/ml 以上であつた。この成績は CP での 27 株が 1.56~6.25 mcg/ml, 7 株が 12.5~25 mcg/ml であつたのにくらべると著しく劣っており、菌株別にみると TP の抗菌力は CP の約 1/4~1/32 であつた。石山ら (TP では 15 株全株 100 mcg/ml 以上, CP では 3 株が 1.56~6.25 mcg/ml, 3 株が 25~50 mcg/ml, 9 株が 100 mcg/ml 以上), 上田ら (TP では 40 株中 37 株が 100 mcg/ml 以上, CP では 21 株が 3.12~6.25 mcg/ml, 3 株が 12.5 mcg/ml, 16 株が 100 mcg/ml 以上), 清水ら (TP では 21 株中 5 株が 6.25 mcg/ml, 2 株が 25 mcg/ml, 3 株が 50 mcg/ml, 11 株が 100 mcg/ml 以上) の諸成績もおおよそ同様の傾向を示している。

Klebsiella においても TP では 39 株中 12 株が 12.5~50 mcg/ml, 27 株が 100 mcg/ml 以上であつた。これに対し CP では 13 株が 1.56~6.25 mcg/ml, 11 株が 12.5~50 mcg/ml, 15 株が 100 mcg/ml 以上で、菌株別にみると TP の抗菌力は CP の約 1/4~1/16 であつた。なお *Proteus vulgaris* (5 株), *Rettingerella* (2 株), *Morganella* (2 株) 等のほとんどの菌株に対しても TP

は 100 mcg/ml 以上の抗菌力を示し、また *Pseudomonas* でも石山らによれば 52 株中 51 株が 100 mcg/ml を示しており、われわれの成績でも 7 株中 6 株が 100 mcg/ml 以上で、かかる菌種に対しての TP の抗菌力にはあまり期待できないように思われた。

最後にチフス菌、赤痢菌に対する抗菌力をみると臨床的には腸チフスにかなりの効果が指摘されている (豊島病院平石浩ら) が、チフス菌 (2 株) に対する TP の抗菌力は 12.5, 25 mcg/ml (CP では 3.12 mcg/ml) であつた。また赤痢菌には *Sh. flex.* (1b, 2a 各 1 株) に 1.56 mcg/ml (CP では 0.78 mcg/ml), *Sh. sonn.* (1 株) には 3.12 mcg/ml (CP では 6.25 mcg/ml) で、TP は赤痢菌に対し CP にはほぼ匹敵する抗菌力を有するよう思われた。

以上われわれは諸研究機関より提供された諸成績をも含めて種々の菌種に対する TP の抗菌力を検討した。その結果溶連菌、赤痢菌では CP とほぼ同程度の抗菌力をみとめた。しかしぶどう球菌では CP の約 1/2~1/4, 大腸菌, *Klebsiella* では 1/4~1/16~1/32 程度の抗菌力を有するに止まることを知り、また TP が *Proteus*, *Rettingerella*, *Morganella*, *Pseudomonas* の多くの菌株に対し 100 mcg/ml 以上の抗菌力を示すに止まることを明らかにした。なおチフス菌には 12.5~25 mcg/ml であつた。

(136) B 2, 3 の感染症に対する Thio-phenicol の臨床成績について

三方一沢・長谷川弥人・本間光夫
富岡一・武田宏・吉村幸高
鳥飼勝隆・山田淑儿・吉田幸一郎
慶大内科

呼吸器感染症以外の 2, 3 の内科的感染症に対する TP の臨床成績について概要を報告する。

まず順大 池本らの成績を含めた胆のう炎 5 例, 膀胱炎 2 例, 腎盂腎炎 3 例における治療成績よりみると、1 日 500 mg の筋注ないしは 1 日 1 g の経口投与により胆のう炎 5 例中やや有効の 1 例をのぞき全例に自他覚的所見ならびに検査所見 (胆汁内菌検索成績, 末梢血, 血沈値等) に明らかな改善をみとめ、CP 感受性菌に起因したかかる疾患例に対し本剤は有効な成果をあげた。また *E. coli* (3 例), *Proteus* (1 例) 等に起因していた膀胱炎 (2 例), 腎盂腎炎 (3 例) 全例にも急性期諸症状の著明な改善をみとめることができた。とりわけ CP に抵抗性 (2 例), かなり抵抗性 (1 例) の *E. coli* に起因していた腎盂腎炎の 3 例に対してもすぐれた臨床効果を示

したことは、不活化が少いといわれる本剤の尿路感染症における有用性を示唆しているように思えた。しかしうち2例においては、8、9日間の持続投与にも拘らず投与中止後3、6日目よりそれぞれ再発をみており、臨床上留意すべき問題を残した。副作用としては筋注、経口投与の各例において一応みとめられなかつた。しかし本剤がCPと相似した化学構造を有するところから骨髄障害の問題が当然考慮せねばならない。そこで骨髄障害の問題を検討する一環として、われわれは網赤血球数のTP投与中の動態を追求してみた。その結果少数例での検討ではあるが6例中2例において投与開始後経過に伴って網赤血球数が減少し、10日目、12日目にはそれぞれ0%に達した。他の2例でも経過中に1%を記録した。投与中止後に回復する傾向はみられているが、この成績は本剤の骨髄障害の問題を今後十分に検討すべきことを示唆していると考ええる。

ついで腸チフスに対するTPの治療成績(豊島病院平石浩らによる)をみると1日30~60mg/kgの経口ないし筋注投与により、急性期12例、回復期4例、急性再発期4例の計20例中、胆石をみとめ、のちに胆汁より再排菌をみた1例を含めて2例を除き、全例に臨床諸症状の改善、菌の消失(投与開始後1~5日)がみとめられ有効と判定された。下熱に及ぼす影響をみると有熱期に投与された16例中2例では3日、8例では5~7日、6例では9~11日で下熱している。この成績は昭和30年当時荏原病院で集計したCPでの成績(富岡ら)、すなわち34例中5例が3~4日、20例が5~7日、8例が8~11日、1例が19日で下熱している成績とはほぼ同様の傾向を示しており、TPがCPに劣らない下熱効果を示すことを端的に示している。なお下熱後も19日間TPの投与をうけている1例に再発をみているが、CP群でも下熱後15日以上投与された20例中2例に再発をみている(富岡)ので、本剤でのみとりあげられる問題ではないように思われた。なお副作用としては胃腸障害を20例中10例、唾液増加を2例にみている。

以上要するにTPは胆う炎、膀胱炎、腎盂腎炎の急性期諸症状に対しすぐれた臨床効果を示したが、腎盂腎炎では再発がみとめられた。腸チフスに対してはCPと同程度の期待がもてるように思われた。副作用としては胃腸障害、唾液増加がみられた。なお投与中止後回復の傾向をみとめているが、投与中網赤血球の消失ないしは減少をみとめた。

(137) Thiopenicol 呼吸器感染症

村上精次・池本秀雄

渡辺一功・久内治

順天堂大学第1内科

抗細菌剤の気管支・肺化膿症に対する効果を検討する際に、最も重要なことは原因菌の決定と、その薬剤感受性であることはいうまでもない。しかし周知のごとく、原因菌の決定は、方法論的にみても、必ずしも容易ではない。

演者らは以前より、気管支肺化膿症の多くの場合に、木村式ルンバル針の喉頭下穿刺を施行して、得られた気管痰の細菌学的検索を行なつている。

今回のTPの治験シリーズにおいても、多くの症例に本法を試み、症例の選択を行ない、かつ細菌学的データと臨床効果とを対比して検討することができた。なお気管痰の細菌検査が陰性に終つたものでは、臨床所見などと対比しつつ、喀出喀痰中の細菌フローラを重視した。

本シリーズでは気管支拡張症11例、細菌性肺炎6例、肺膿瘍1例、合計18例で、症例の選択にはとくに注意した。気管支拡張症では、とくにその急性悪化(喀痰増量、血痰、発熱など)のものを選び、全例に気管支造影を行ない、かつ造影剤注入に先立つて気管痰を採取して細菌検査を行なつた。

治療効果の判定には、痰の減量、血痰の消失、痰の悪臭消失、体重増加、赤沈値、白血球数の正常化、原因菌の消失、X線学的改善、肺機能の改善などを重視したが、これらを全てなし得なかつた症例も少なくなかつた。これらのうち気管支拡張症では痰の減量を、肺炎ではX線学的改善を、肺膿瘍では痰の減量と、X線学的に空洞の縮小、消失をとくに重視し、かついずれも原因菌の消失の有無を併せて検討した。

効果判定では、18例中著効8、有効6、やや有効2、無効1と意外に極めて高い有効率が得られたが、本シリーズでは原因菌として想定されたものに、インフルエンザ菌、肺炎球菌、レンサ球菌、嫌気性菌などが多く、従つて血中濃度ないし臓器濃度より推しても有効的であつたと考えられる。

黄色ブドウ球菌によると思われる肺膿瘍に、TP-グリシネート1回500mg~1,000mgを気管内注入したところ空洞縮小、空洞壁菲薄化がみられ、やがて空洞は消失した。気管内注入に際しては、局所の刺激作用は殆んどなかつた。

TPの効果の少なかつたもののなかには肺炎桿菌や大腸菌による肺感染症があり、また気管支拡張症の1例で

は気管痰より緑膿菌が検出され、菌交代症と考えられた。

副作用としてみるべきものはなく、気管支拡張症の1例では、1日1g、30日間の長期内服を行なったが(平均15日間投与)、自覚的にも、また肝機能、腎機能検査および血液検査でも副作用と思われる変化は認められなかった。

(138) 小児急性感染症に対する Thiophenicol の治療成績

中 沢 進
昭大小児科教室
近 岡 秀 次 郎
高津中央病院

小児急性感染症に対する TP による治療成績は以下の如くであった。この際の治療効果の判定は3日以内に主症状の消退したものを著効(++)、5日以内のものを有効(+)としてみた。内服症例計24例(腺窩性扁桃炎7、猩紅熱3、気管支炎、毛細気管支炎6、気管支肺炎3、淋腺炎2、大腸炎2)に対する投与法は1日0.3~1.0gで、投与日数3~8日、治療成績は著効12例(50%)有効22例(92%)であった。次は筋注例であるが計44例、主として乳児気管支炎、肺炎等であったが、投与量は1日0.125~0.5g、投与日数2~8日、著効23例(52%)、有効40例(90%)となつている。静注例は比較的年長子を対照としているが計13例、投与量は1日0.5g、投与日数1~7日、治療成績は著効8例(62%)有効13例(100%)であった。以上の治療症例計81例の治療成績は内服群有効例92%、筋注群90%、静注群100%という好結果であった。

(139) 泌尿器科領域に於ける Thiophenicol の使用量と治療効果について

石神襄次・福田泰久・竜 是明
神戸大学医学部泌尿器科学教室
原 信 二
大阪医科大学泌尿器科学教室

Thiophenicol を外来患者、一部入院患者に使用し、その使用量と治療効果について述べる。

症例は63例で内服は急性尿路感染症32例、慢性尿路感染症16例、筋注は15例である。

治療効果判定基準は著効：自覚症状と他覚的所見の消失したもの、有効：いずれか一方の消失したもの、無効：両者の改善の認められないものとする、内服例で

は急性症の有効率93.7%、慢性症の有効率37.5%で、あわせて48例中有効率75%、筋注例では40%であった。

著効、有効例数と総投与量との関係をみると、各例とも総投与量10~20gにて効果を示している。著効、有効例における1日投与量と投与日数をみると、1日1~2g 10日前後で反応を示し、筋注例も0.5~1.0g 10日以内の投与で反応を示している。

CP感受性と治療効果と総投与量との関係をみるとCP感受性(+)のもの内、急性疾患では20g以内の投与で殆んど反応を示しているが、慢性疾患ではあまり反応を示していない。

副作用としては、重篤なもの認めず、食欲不振、悪心、嘔吐、胃腸症状及び舌のあれ等が数例に認められた。

(140) Thiophenicol glycinate による 尿路感染症の治療

生 亀 芳 雄・工 藤 三 郎
関東通信病院泌尿器科

われわれのところでは、glycinate を1日に1回500mg筋注例について検討した。

症例は15例で、外来10、入院5例である。

その効果の判定は、自覚症状、白血球などの尿所見、細菌の検鏡および培養成績の何れもが、正常化あるいは陰性化したものは++、この3者のうちのいずれかが完全に良くなるものをも+、3者とも全く変化のないものは-とした。

その結果は著効4例、有効4例、無効2例となり約80%の有効率となつた。

外国文献上では、尿路疾患については大体70%程度の有効率という報告がみられる。

なお、順天堂大学の産婦人科教室のデータでは、5例のうち3例が有効、2例は無効となつている。我々の症例は全部、500mgの筋注であるが、順天堂の場合は3例のうち2例が1,000mgを筋注している。

我々の所および順天堂大学の例でも効果のないものは、いずれも起炎菌が大腸菌で、これらの菌はCPに感受性をしめさない。

一方、第6症例のように、感受性がなくとも臨床的には効いている例もある。

CPに感受性がなくとも臨床的に効果がみられた理由としては、CPとTPと間に *in vitro* で関係はないという論文もあること。また、ここにあげた症例はすべて単純な急性なものなので、自然治癒ということも一応考

えてみなければならない。それから CP と比較して本剤が尿中濃度が高いなどのことが考えられる。

ブドウ球菌、連鎖球菌ではあまり差がみられないが、大腸菌、その他のグラム陰性桿菌では阻止円の大きさに相当の差異がみられた。

入院患者については、いずれも術後の感染予防の目的で腎切除術、副睾丸切除術あるいは尿管切石術など 5 例に使用した。

我々の 15 例では副作用はみられなかった。

(141) Thiophenicol の泌尿器科領域に於ける内服治療成績

市川篤二・中野 巖・広川 勲

国立東一泌尿器科

Thiophenicol (TP) は Chloramphenicol (CP) の関連化合物であつて CP に比し血中濃度が高く長く持続する事、生物学的に活性の型で尿中に多量に排泄される事から泌尿器感染症に対する有効性が期待される訳である。我々は正常者に TP 及び CP 500 mg 1 回内服時の血中及び尿中排泄濃度をみると明に TP は CP に比し尿中排泄濃度が高い事が分つた。

泌尿器感染症に対する TP の内服症例、即ち慶応大学症例 32 例、神戸大学症例 20 例、東一症例 26 例の計 78 例の臨床成績を報告する。

泌尿器感染症例は急性感染症例 46 例で、そのうちの急性膀胱炎 36 例、淋菌性尿道炎 4 例、急性腎盂腎炎 3 例、急性前立腺炎 3 例であり、慢性感染症例は慢性膀胱炎 20 例、慢性尿道炎 5 例、慢性前立腺炎 5 例、慢性腎盂腎炎 4 例の計 32 例 34 疾患である。

投与量は慶応大学症例及び東一症例は主として 1 日 2 g、神戸大学症例は主として 1 日 1.0~1.5 g が投与され、投与期間は 4~7 日間が最も多数例を占めた。

これら疾患の治療成績を臨床症状、尿所見及び尿培養から著効、有効及び無効の 3 群に分けてみると、急性感染症では 46 例中著効 26 例 (56.5%)、有効 13 例 (28.3%)、無効 7 例 (15.2%) であり、特に淋菌性尿道炎の 4 例では短期間に菌の消失をみ、すぐれた治療成績がえられた。慢性感染症例 32 例では著効 3 例 (9.4%)、有効 14 例 (43.7%)、無効 15 例 (46.9%) であつて、急性感染症例に比し著効例が激減している。

以上、急性及び慢性感染症例全体についてみると 78 例中著効 29 例 (37.2%)、有効 27 例 (34.6%)、無効 22 例 (28.2%) であつた。

これら尿路器感染症より分離した分離菌の内服前後の変動をみると分離菌の 69 株中菌の消失をみたもの 40

株 (58%)、消失をみなかったもの 29 株 (42%) であり、分離菌中最も多数を占めた *E. coli* についてみると 33 株中消失したもの 15 株 (45.5%)、消失しなかつたもの 18 株 (54.5%) で半数以上は消失をみていない。

副作用は 78 例中 7 例 (9%) にみられ、5 例に胃腸症状、2 例に舌炎症状がみられた以外特別なものはみられていない。

以上、TP 内服治療成績を概観すると、TP は CP に比し抗菌力は劣るが、CP に比し遙かに尿中排泄濃度が高く而も長時間持続する事から尿路感染症の治療には有効であつて、特に急性感染症に対してはすぐれた治療成績が得られ、而も比較的副作用が少い事から尿路感染症に使用してしかるべき薬剤と考えられる。

(R. T. C.) 胆汁濃度の消長

永光慎吾 (九州大学西村外科)

多数の抗生物質は胆道疾患の治療に応用されて効果をあげている。しかしこれらの抗生物質のうち胆汁中に抗菌作用活性の型で、且つ有効量だけ排泄される抗生物質はテトラサイクリン始め 2, 3 の薬剤にすぎない。胆道疾患を取扱う者として胆汁中に有効に排泄される抗生物質の種類がもつと多いことが望ましい。

Chloramphenicol から合成された Thiophenicol が動物実験に於て胆汁中に活性の型でよく排泄されるという発表があり、演者はこの物質が臨牀的にどの程度期待出来るかを検索するため、胆石症手術に際して総胆管ドレナージを行なつた患者例について、投与方法及び投与量の差による Thiophenicol の胆汁中濃度の消長について検討を加えた。尚検定菌は *Shigella flexneri* 2a を用いた。

先づ 500 mg 筋肉内注射では 3 時間目に最高値 22 mcg を示し、9 時間で 0 となる。これに第 1 回投与 12 時間後に更に 500 mg 筋肉内注射を行なうと、2 時間で 6 mcg、3 時間では第 1 回注射時よりも排泄がよく 35 mcg に達し、排泄は注射後 8 時間迄つづいている。

1,000 mg 筋肉注射では 1 時間で 30 mcg、2 時間で 156 mcg、3 時間 40 mcg、8 時間後 6 mcg の活性型の排泄が認められる。

次に 1,000 mg の静脈内注射では 1 時間 20 mcg、2 時間 40 mcg、3 時間 145 mcg、4 時間 35 mcg、12 時間 5~6 mcg の排泄がある。

さて、経口投与であるが、500 mg を 1 回投与するに、投与後 1~3 時間では胆汁の抗菌作用無く、4 時間で 12 mcg、5 時間で 32 mcg、6 時間で 40 mcg、7 時間で 35 mcg、8 時間 20 mcg となり投与後 6 時間が最高値となつている。第 1 回投与 6 時間後に更に 500 mg を追加投与すると、投与後 4 時間において最高値 55 mcg の排泄

を示し、以下次第に低下し、9時間後に於て尚相当の排泄が認められる。すなわち第1回投与より第2回投与の方が最高値への到達時間が早く、且つ排泄濃度が高くなる傾向にある。すなわち Thiophenicol 500 mg を8時間毎に経口投与すれば充分に有効な濃度の胆汁中排泄が行なわれるものである。

以上の実験結果より、Thiophenicol は毒性ないし副作用さえなければ、筋肉内注射、静脈内注射及び経口投与の何れの方法に於ても胆道感染症に対して充分治療効果を期待出来るものと考えられる。

(R. T. C.) 泌尿器科領域

急性、慢性感染症に対する感受性テストと臨床効果の関係について

新島端夫(東大)

我々は、昨年225例の Thiophenicol 使用例につき、若干の基礎的実験成績と併わせて報告したが、今回、司会者より Thiophenicol 投与例の感受性テストと臨床効果の関係につき追加する様、御指示を受けたので、主に膀胱炎と腎盂腎炎を対象にこの問題にふれる事にする。

一般に、化学療法剤の臨床効果が、感受性テストの結果と必ずしも一致しない事があるのは御存知の通りであるが、その原因としては、宿主側、細菌側の条件及び化学療法剤それぞれの特性などが関与すると考えられている。

このうち化学療法剤の特性に含まれる尿中排泄有効濃度の高低の影響が、尿路感染症への臨床効果にかなり関与し、感受性テストと臨床効果の不一致の1要因になるものとして注目され、近年尿中有効濃度の高い事の特徴してうたう化学療法剤が次々に登場した。この Thiophenicol もその1つというわけである。

しかし、この尿中有効濃度が高いという特徴は、各種尿路感染症を通して、一律に同じ様な影響を与え得るわけではない。以下実際、疾患別に急性及び慢性炎を分けて Thiophenicol の臨床効果と CP への感受性テストの関係を検討した成績を示す。但し感受性テストが CP に対する成績であるので、厳密には評価の上に問題がある事はいふ迄もないが、CP 感受性(一)の場合の効果についてのみ検討する限り、概略の傾向を把握する事は可能と考える。

(I) 膀胱炎

急性膀胱炎では感受性テスト(一)のいわゆる耐性菌感染例41例中、無効は15例、著効、有効あわせて26例、また慢性膀胱炎では、感性テスト(一)8例中、全例無効という成績であつた。

急性膀胱炎では、テストと臨床効果が一致しないものが高率であるが、これは Thiophenicol の尿中有効濃度

の高い事と結びつける事は出来ない。即ち、急性膀胱炎全症例146例の臨床成績は、著効、有効あわせて119例、有効率82%となつたが、是は決して他剤よりすぐれた成績ではない。最近6~7年間に検討した各種薬剤の急性膀胱炎に対する有効率をみると、尿中有効濃度の高低と関係なく、殆どすべてが80%前後の高率にある。結局、急性膀胱炎の場合の有効率の高い事、感性テスト(一)でも結構、臨床的に有効となる症例の多い事は、薬剤の特性によるのではなく、急性炎において強い自然治癒傾向、即ち膀胱の自己防禦機構の働きという宿主側の条件に大きく由来するものであると考えられる。即ち急性膀胱炎は、薬剤の評価のための対象として不適当ということになる。その証拠には、宿主側の自己防禦機構の障害が関与している事多い慢性膀胱炎では、どの薬剤も殆ど著効例なく、有効率も30~35%程度であり、Thiophenicol の場合も17例中35%に止つた。

(II) 腎盂腎炎

急性炎、慢性炎症例どちらも70%は上部又は下部尿路の結石、腫瘍、狭窄等の泌尿器科的疾患を基礎に発症したものであるが、急性炎では、感性(一)12例中、著効3、有効8、無効1、慢性炎でも7例中著効こそないが有効5、無効2と可成すぐれた成績を得た。勿論、腎感染症に於ても宿主側の果す役割は少くないわけであるが、この腎盂腎炎の化学療法に際しての尿中有効濃度の高低は、薬剤の組織濃度(病巣濃度)の点から考えても、尿が単に腔内に貯留するだけの膀胱の感染症の場合とは異なつたニュアンスをもつて影響すると考える事が出来よう。Thiophenicol が腎盂腎炎で感性テストと関係なく効果をあげたものが多かつた事は、その特性が、この面で生かされる可能性を物語るものであろう。

(R. T. C.) 外科領域における Thiophenicol の臨床使用経験

坂部 孝・西岡伸也(日大石山外科)

吾々の教室で使用した症例は10例で、年齢は1才から68才まで、疾患は表在性感染症6例、腹膜炎2例、胆道感染2例である。使用法は内服5例、筋注5例、局所併用1例で、使用量は1才の小児を除いて1日1~2g、日数は3~18日で総量は4~39gである。治療を中止した第6例を除く9例の臨床効果は著効4例、有効3例で、大腿部膿瘍1例と腹膜炎1例は無効であつた。副作用は1例も認められない。

起炎菌を検索し得た7例の検出菌はコアグラセ陽性ブ菌6株、大腸菌1株で、ブ菌5株に対する Thiophenicol の MIC はいづれも100 mcg/ml であつた。

症例:66才、女子、急性胆道炎

4日前に突然右季肋部痛と38~39°Cの発熱あり、某

医に抗生剤療法（薬剤不明）をうけたが軽快せず当科に来院した。2日間 Cephalosporin を使用したが症状軽快せず発熱が持続するので、Thiopenicol 1日 2g 内服にかえると、疼痛軽快して48時間後には下熱した著効例である。

九大第1外科教室の症例

癌3例に1日 1,500 mg~2,000 mg を内服2日間、急性胆嚢炎3例に1日 2,000 mg を内服3日間使用して全例が有効であった。また、術後感染予防の目的で胆嚢摘出術後の5例に筋注、5例に静注、胃切除術後の5例に筋注を行なった。この15例中1例に術創感染をおこしたが、これは糖尿病を合併した症例である。

以上の如く外科領域の急性感染症に対しては抗菌力の強弱は別の問題として、臨床的には効果が認められ、特に胆道感染には有効例が多いように思う。

〔追加〕 外科領域に於ける Thiopenicol の基礎的臨床的研究

柴田清人、伊藤忠夫、犬飼昭夫、水野貴夫、
斎藤道夫（名古屋市大第一外科）

TP を成人並びに乳幼児の各種外科的感染症 22 例に使用し、有効率 73% の良好な成績を得た。副作用は口内炎腹痛及び下痢が各 1 例、薬剤特異体質患者で眩暈が 1 例、計 3 例にみられた。無効症例ではグラム陰性桿菌感染症（特に大腸菌感染）、及びそれが想像される症例にやや多い傾向が認められた。成人で TP 500 mg、筋注後の血中濃度は 30 分値 14.5 mcg/ml、1 時間値 11 mcg/ml 前後で 3 時間では証明されない。内服 500 mg 1 回投与では 1 時間値 1 mcg/ml、3 時間値 4.6 mcg/ml、5 時間値でも 3.2 mcg/ml を維持している。

（R. T. C.） Thiopenicol の産婦人科領域における応用

松田静治、森棟七郎

（順天堂大学産婦人科）

われわれは産婦人科領域における Thiopenicol (T-P) の臨床応用として、昭和大学産婦人科学教室と当教室の分を併わせて骨盤内感染症、外生殖器感染症、乳腺炎の 25 例に使用した成績を報告する。

剤型別の症例は T-P 経口 12 例、T-P glycinate 筋注 6 例、同じく静注 7 例である。

順天堂大の成績では、T-P 経口で乳腺炎、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎、産褥子宮内感染、バルトリン腺膿瘍等 8 例に 1 日 1.0 g~1.5 g、計 2.0~8.0 g を投与し、有効 6 例、無効 2 例であった。疾患別では乳腺炎、バルトリン腺膿瘍では穿刺等を併用し全例有効（5 例）で、検出の黄ブ菌 3 例でも本剤感受性、付属器炎は 2 例中有効 1 例であった。T-P glycinate 筋注 6 例では、骨盤内感染

症に 1 日 1.0 g を筋注し全例有効であり、有効例の使用日数は平均 5.5 日であった。この中、骨盤腹膜炎、子宮頸癌における子宮溜膿腫、ならびに子宮旁結合織炎はいづれもかなりの発熱を伴なっていたが本剤は奏効した。

昭和大学の成績 11 例では、経口 1 日 2.0 g を骨盤内感染症（子宮付属器炎、子宮内膜炎）の 4 例に使用し、6~7 日間の投与で 1 例を除き 3 例有効、T-P glycinate 静注群では、1 例に 500 mg 1 回、6 例に 1 日 2 回 3~6 日間投与し、乳腺炎で 1 例に有効、500 mg 1 回投与例では無効であった（2 例とも黄ブ菌検出）。また流産後あるいは産褥子宮内膜炎等の骨盤内感染症では 5 例中、有効 4 例、無効 1 例となっている。就中、*E. coli* を起因菌とする流産後子宮筋層内膜炎では本剤の投与により著明な自覚症状の好転を認めた。以上、産婦人科領域の感染症計 25 例に対する臨床効果は、経口 12 例（有効 9、無効 3）では有効率 75%、筋注、静注群では 13 例（有効 11、無効 2）中有効率 84.6% である。

副作用は各投与法においても全症例中皆無である。

尚、本剤は 1 日 1.0 g~2.0 g の投与により十分な臨床効果を期待できる薬剤であることを認めた。

〔追加〕 Thiopenicol の今後検討すべき点と副作用 清水喜八郎（東大吉利内科）

Thiopenicol (TP) が尿中、胆汁内に活性のものが多く排泄されることが特徴で、その mechanism は glucuronide されないことが推定されている。私どもの成績でも、肝エマルジョンによる CP・TP の不活化についてみると TP の不活化はあまり認められない。

CP の肝における不活化は、glucuronide あるいは deacetylation されるものであり、TP について glucuronyl transferase を作用させて、その不活性化をしらべてみたが、変りなく TP では glucuronyl transferase の作用をうけないものと思われる。すなわち CP に比し glucuronide を受けにくいことを推定される。副作用については、軽度の胃腸障害を認めた例があるが、CP の造血器障害については、Phenyl 基の Para 位が関係ありとされており Sulfonyl 基により、毒性が強く、投与量によっては、Hypochrome anämie がおこるといわれている。

皮膚生検から Weber Christian 病の 1 例で高熱が続き、感染源は見当らぬが、発熱に対して他の投生剤が無効で、CP と Steroid、TP と Steroid の併用で下熱せしめた例でこの下熱効果についての理由は不明である。

TP 使用で低血素性貧血、赤血球系顆粒系の成熟障害、Hypoplasie をみ、血清鉄上昇、中止により回復した例であり長期使用では、CP に劣らない障害がみられ