

日本化学療法学会第15回総会 シンポジウム 2

アミノサイジン（注射用パロモマイシン）の基礎と臨床

（司会：石山俊次（日本大学））

〔司会のことば〕 石山俊次（日本大学）

1. Aminosidine (Farmitalia の原著では、最後に e がある) は、1959 年 ARCAMONE, *et al.* が Massa Marittina (伊) 近くの土壌から分離培養した vegetative mycelium の新種 *streptomyces chrestomyceticus* の産生する抗生物質で、Farmitalia が開発したものである。研究の途上では、chrestomycin といわれたが、他に gabbromycin 及び estomycin の別名がある。

化学構造の最終的決定はまだきいていない。しかし、paromycin (humatin) に極めて似た化学構造を有する oligosaccharide 系の抗生物質で、主な chemical component は paromomycin と同じだが、その acetylation に少しく差異があり、H 元素にして 10 位違うともいわれる。梅沢教授は paromomycin に含まるべきものであるとし、HEILMYER は、国際的には paromomycin, priorität では catenulin (1952) とすべきであるという。このシンポジウムでは、暫く aminosidine (paromomycin-injectable) とする所以である。

なおこの系列の抗生物質には、neomycin A, B, C, catenulin, hydroxymycin, zygomycin, cyclomycin, kanamycin, gentamicin などがあるので、体内代謝や抗菌力の検討に当って、それらと比較することは適切な着想であるとおもう。

2. 力価の表示についても、念のために一言しておく必要がある。このシンポジウムに発表される臨床治験に使用されたのは、aminosidin 硫酸で、1 ampule 中に 500 mg (力価) 含まれているが、この重価表示は、Farmitalia のもので、本邦では base として表示されるのが通例であるから、換算すると 350 mg (力価) となる。また当然のこととして standard は硫酸塩として 1,000 mcg/mg と表示されたものを使用したのが、正しくは 710 mcg/mg となる。

以下発表される participant の成績は、大部分換算されたもので示されているはずであるが、中に硫酸塩の重量力価のまま用いられているばあいには、換算して、読みかえを願いたい。

基 礎 1

吸 収 と 排 泄

藤 本 安 男

関西医科大学第1内科

1. 臓器内濃度

(1) 回収実験

ラットの各臓器の 5 倍稀釋エマルジョンに、AMD の一定量を加え、氷室に 1 夜おいて後、上清の AMD を測定した。回収率は 30% 前後であり、これは同様に実施した SM, KM の回収率 (80%) より悪い。殊に肝によつて最も著明な影響をうける。もちろん、この回収率は、吸着と不活性 (もしあるとすれば) の両方の総合的な結果である。この各臓器エマルジョンの回収率を以て実測値を補正して以下の実験をしている。

(2) 臓器内濃度

ラット 3 匹を以て 1 群とし、AMD, SM, KM を筋注し、経時的に各臓器内濃度をみた。全般的に、AMD が最も高く、次いで SM、最低は KM であった。濃度順位は腎 > 血液 > 肺 > 脾、筋 > 肝 > 脳であり、これは他の研究機関よりの報告とも一致し、腎に最も高く、肝が低い点特徴的である。このタイプは SM に似る。

2. 血中濃度、その他

成人に 350 mg 1 回筋注した場合、61 例の平均は、ピークは 1 時間目で約 15 mcg/ml、12 時間目でも約 2 mcg/ml であった。小児及び新生児でもこのようであり、体重 kg 当り 7.1 mg の投与は成人の 350 mg 投与と全く等しく、増量すれば、増加に比例して血中濃度も上昇する。成人に 700 mg 1 回筋注すると、350 mg 投与の場合のほぼ倍量の濃度になる。また腎機能の著明に障害された例は、正常例にくらべて、血中濃度は長く高く持続する。母体より、乳汁中への移行は低値である。また母体より、羊水への移行は極めてよく、母体血中濃度に等しく、また胎児血濃度は高くなく、母体血の約 1/2 である。

3. 尿中排泄

350 mg を 1 回成人に筋注した場合、尿中には 8 時間で投与量の 50% が活性型で回収され、以後は排泄は殆んどない。即ち早く、しかも高い活性濃度で腎より排泄されている。

なお、AMD を 1 日 1 g 内服すると、血中濃度として

は測定出来ないが、尿中に約1%回収されるので極少量吸収されると考えられる。

4. 胆汁内排泄

① 動物実験成績

家兎並びに犬を用いた実験によると、犬では、血中濃度より胆汁中濃度が、若干低い場合と著明に低い場合がある。家兎においては、だいたい血中濃度前後の胆汁中濃度である。実兎において、胆道内胆汁、胆嚢内胆汁、胆嚢壁、肝臓、並びに血中濃度を比較すると、胆嚢内胆汁最も高く、ついで胆道胆汁と血中濃度、肝及び胆嚢壁は低く、血中濃度の1/5位であつた。

② ヒトに於ける胆汁内排泄

十二指腸ゾンデによる3例は、B胆汁の証明出来ない症例であつたためか、胆汁中にはAMDを殆んど証明出来なかつた。しかし、胆嚢手術後Tチューブ挿入例では、血中濃度を上廻る高い濃度を胆汁中に証明した(2例)。

基 礎 2

抗 菌 力

清水喜八郎

東大吉利内科

この報告は、以下の28施設の成績をまとめたものである。

北大第2内科、新大眼科、新大木下内科、東大伝研内科、東大泌尿器科、東大分院小児科、順大産婦人科、慈大上田内科、日大石山外科、東邦大細菌、豊島病院、昭大小児科、名大柴田外科、名市大岸川内科、名古屋市市民病院、京府大産婦人科、京都薬大微生物、京都病院、大阪市大第2外科、大阪市大第1内科、大阪桃山病院、神戸大泌尿器科、岡大皮膚科、広大上村外科、九大皮膚科、熊大第1内科、東大吉利内科、東大中央検査部

1) 抗菌スペクトル

本剤は *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* に抗菌力をもつが、*Streptococcus*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Candida* に対しては抗菌力はあまりない。

2) 接種菌量による感受性値の変動は、接種菌量が少ないと抗菌値は高くなる。

3) 血清添加による力価の変動は認められない。

4) 培地 pH による力価の変動は、pH が下ると力価の低下がみられる。

5) 本剤の各種細菌に対する抗菌力の成績。

i) *Staphylococcus aureus* では $1 \mu\text{g/ml}$ 前後で感受性のものが最も多く、 $6.3 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$ で感受性のもの、耐性のものの3つの山がみられる。

ii) *E. coli* では $25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, $3.2 \sim 4.4 \mu\text{g/ml}$ で感受性をしめすものが多いが、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性のものもかなりみられる。

iii) *Klebsiella* では *E. coli* より若干感受性がすぐれている。

iv) *Proteus* は感受性は $100 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$ と広い範囲に分布している。

v) *Pseudomonas* は、殆んどすべての株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上である。

vi) *Shigella* は $4.4 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ で感受性のものが多い。

vii) *Salmonella* は株数が少なかつたが $100 \sim 2.2 \mu\text{g/ml}$ で感受性であり、広い範囲に分布している。

viii) *Enterococcus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans* には殆んど抗菌力がみられない。

6) 既知抗生物質との関係では、Kanamycin, Fradiomycin, Paromomycin と同時に測定した成績では、Aminosidine をふくめて、4抗生物質が殆んど同様の抗菌力をしめす。Paromomycin, Fradiomycin, Kanamycin と耐性値の上で相関関係がみられ、*Staphylococcus*, *E. coli* において交叉耐性をしめす。しかし Streptomycin, Tetracycline, Chloramphenicol, Colistin とは相関関係がない。

7) 試験管内耐性上昇は、本剤は Kanamycin, Paromomycin と同じ態度をしめす。

感染防禦実験(大腸菌に対する)に本剤は Kanamycin より若干すぐれている。

基 礎 3

薬 理, 毒 性

荒谷春恵・大西黎子・河野静子

谷口昭夫・田中 稔・田村咲江

広島大学医学部薬理学教室(主任:中塚正行)

新抗生物質 Aminosidine(AMD) の薬理作用を検討し、つぎの成績を得た。

1) マウスに対する LD_{50} は 790 mg/kg(s.c.) , 750 mg/kg(i.p.) および 22.3 mg/kg(i.c.) であつた。これらを近縁の抗生物質と比較すると、Kanamycin より小さく、Neomycin や Streptomycin より大きい値であつた。その際の症状は自動運動の低下、眼球突出つづいて四肢麻痺がみられ、間代性痙攣を起こしたものでは全例死亡し、その主たる死因は呼吸麻痺であつた。

2) 摘出カエル心臓の自動運動を抑制($5 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$)、摘出ウキ腸管を抑制(10^{-4} g/ml) および摘出ウサギ耳動脈を拡張(10^{-2} g/ml) したが、このような作用は榮

養液で洗滌あるいは時間の経過とともに速やかに回復した。ウサギ皮膚血管透過性を軽度亢進 (10 mcg) した。

3) ウサギ (Urethane 麻酔) の血圧および呼吸に対し、20 mg/kg で一過性軽度の血圧下降および呼吸の促進をみとめ、ウサギ心電図に対し、10 mg/kg およびそれ以上で、その波形および各棘波に変化はないが、一過性軽度の頻脈がみられた。

4) ウサギ大槽内適用の際の血圧および呼吸は 10 mg/kg で一過性の血圧低下後やや上昇し、直後より呼吸促進がみられた。その際、適用後約 2 分で tremor および nystagmus が起こり、約 10 分後回復した。

5) 眼に対する局所刺激作用および眼圧には影響がみられなかった。

これらの諸作用は、他の抗生物質に比較して大略同一傾向であった。最小作用濃度は抗菌作用-MIC や最高血中濃度のそれにくらべ高値であった。

したがって、AMD の作用機序は他の多くの抗生物質と態度が異なり自律神経系に対する作用は僅微であった。

臨床 1

内科領域

三木文雄

大阪市立大学第 1 内科

全国 9 内科研究機関に於て行なわれた Aminocyclitol (以下 AMD と略す) による臨床治療成績の集計を報告する。

集計症例 72 例中、効果判定上不適当な症例と考えられる 6 例を除いた急性気管支炎、気管支拡張症各 4 例、感染性喘息 2 例、肺炎 9 例、肺化膿症 2 例、肺結核 1 例、膿胸 1 例、急性胆のう炎 7 例、胆管炎 3 例 (内 1 例は内服)、胆のうランブリア症 1 例、急性腎盂膀胱炎 18 例、慢性腎盂膀胱炎 7 例、敗血症 3 例、大腸炎 3 例 (内服)、顎下腺膿瘍 1 例、合計 66 例 (うち経口投与 4 例) について、臨床効果の検討を行ない、副作用の検討は全症例を対象とした。

臨床効果の判定基準は、臨床症状の軽快とともに原因菌消失をみた場合を著効、原因菌消失をみず、症状軽快の不十分のもの、或いは薬剤投与中止後症状再燃を来した場合を有効と判定したが、尿路感染症以外は、原因菌把握の困難な疾患が少くないので、かかる場合も AMD 投与後急速に症状消失し、投与中止後も症状再燃せぬ例を著効、AMD 投与後、明らかに自然治癒の程度を越えて軽快した場合を有効に含めた。

筋注 62 例の治療成績は以下の如くである。呼吸器感

染症のうち、細菌性肺炎は全例著効を示したが、肺炎以外は著効例が少い。しかし、化学療経効果の出現し難い気管支拡張症 4 例中、2 例著効、1 例有効の成績を得た。1 例の肺結核は AMD 投与により、下熱その他症状の改善をみた。呼吸器感染症全例についてみると、23 例中、著効 11 例 47.8%、有効 5 例 21.8% である。

胆道感染症のうち、急性胆のう炎 7 例中、胆石の存在した 1 例が無効の他、他の 6 例はいずれも原因菌の把握の如何に拘らず著効を取めた。胆管炎 2 例は共に結石或いは機能不全を伴い、いずれも無効である。なお 1 例、AMD 投与により胆のうランブリアの消失を示した。

尿路感染症のうち、急性腎盂膀胱炎 18 例中尿流障害の存在が 2 例に推定されたが、著効 12 例、有効 4 例である。無効例のうち 1 例は糖尿病合併例である。腎盂膀胱炎 7 例中、著効例はなく、3 例は全く無効である。細菌学的効果のみについてみると、尿路感染症 25 例中、14 例 56% に原因菌の消失を認めた。

敗血症 3 例中、*Klebsiella* 敗血症は AMD 700 mg 宛 1 日 2 回 14 日間の投与で著効を示した。他の 2 例はいずれも原因菌不明で無効である。

顎下腺膿瘍の 1 例は著効を示した。

全症例についてみると、62 例中著効 26 例、41.9%、有効 15 例 24.2%、両者併せて、66.1% の有効率である。

原因菌別に治療効果をみると、呼吸器感染症ではブドウ球菌、肺炎球菌、尿路感染症では大腸菌に起因する疾患に有効率が高いが、原因菌不明、或いは他の菌に起因する疾患に対する効果も大差を示さず、AMD の治療成績は、原因菌の差よりむしろ合併症その他宿主側の因子に左右されることが多い。

大多数の症例が AMD 350 mg ずつ 1 日 2 回の投与であるので、投与量別の臨床効果の比較を行なうことは不可能であるが、少くとも、この投与量により、かなりの効果を得ていることは事実である。

副作用として、注射局所の疼痛 16 例、発赤 1 例、硬結 2 例があるが、どの程度以上の疼痛を副作用とみるかが問題である。腎機能障害を来した症例はないが、2 例に耳鳴、1 例に耳閉塞感が出現し、いずれも AMD 投与中止または減量で消失した。この他、混合性難聴、GOT、GPT の上昇、全身のしびれ感、発疹各 1 例の出現をみた。なお、これらの全身性副作用の出現は、原疾患、殊に腎機能の良否とは無関係である。

経口投与は、大腸炎 3 例、胆道感染症 1 例で、前者は 1 日 1 g の投与で全例著効、後者は 1 日 1.5 g の投与で無効である。経口投与による副作用は認められない。

臨床 床 2

小児科領域

中 沢 進

昭和大学医学部小児科教室

以下の4機関の小児科から得られた Aminositidine (AMS) による治療成績を中心として報告した。

(材料呈出機関)

東大分院, 昭大, 市立川崎病院, 都立荏原病院小児科 (治療群別)

筋注群.....60例

内服群.....10例

計 70例

各種扁桃炎, 気管支炎等の急性気道感染症計 36 名に対しては1回 175~350 mg (1/2~1 vial) 1日1回, 2~7日間の筋注で約 90% に本剤によると思われる治療効果が認められた。この内には耐性ブ菌の混合感染例が多数含まれている。

ブ菌を原因菌とした各種化膿性疾患 7 例中全例に臨床効果がみられ, 使用期間は 4~8 日であった。

生後1年のブ菌性化膿性髄膜炎には無効であった。

乳児下痢症, 大腸等に対しては1回 175~350 mg, 1日1回, 2~4日間の使用で約 90% に奏効例がみられた。

内服群の細菌性赤痢 10 例では1日量 157.5~490 mg, 使用期間5日であったが, 臨床効果のあつたのが 50%, また 50% に再排菌がみられたが使用量が少なかつたために不成功例が多かつたようにも思われた。

以上 70 例中副作用には遭遇しなかつた。

以上の成績からみて症例の選択如何によつては本剤は小児科領域においても使用価値を有するものと思われる。

臨床 床 3

外科領域

川 上 郁

日大石山外科

Aminositidine (AMD) は伊の Farmitalia-Laboratory で開発された Oligo-Saccharide Structure を有する抗生物質で, 今日外科領域における臨床効果について, 大阪市大・白羽外科, 名古屋市大・柴田外科, 広島大・上村外科, 日大・石山外科の御協力をえて報告する。

外科的感染症に AMD を使用した症例は 43 例で, 男子 30 例, 女子 13 例である。年齢は生後 11 日目の新

生児より, 65 才の老人まで各年代に分布している。

感染症を部位別に分類すると, 腹部感染症 15 例に使用した症例が最も多く, そのうち 9 例が術後感染である。ついで直腸会陰部, 四肢の感染症の順である。

起炎菌との関係をみると, 43 例中菌が検出された症例は 33 例 (76.2%) で, このうち単独感染は 24 例, 混合感染は 9 例で, 単独感染の場合, *Staph. aureus* によるものが 11 例で最も多く, 混合感染では *Staph. aureus* と *Pseudomonas* によるものが 4 例ある。

使用方法は 43 例中, 筋注 40 例, 局所使用 2 例, 筋注と局所の併用が 1 例である。筋注のみの場合, 1日2回の使用が最も多く, 27 例 (67.5%) で成人では1回使用量は 350 mg ないし 700 mg。使用日数は 5 日間が最も多く, 平均 3~8 日の使用期間で, 使用総量は 2~4 g が多く 10 g 以上は 1 例のみであった。

効果判定は各研究機関に従がつたもので, 43 例中, 著効 5 例, 有効 18 例, やや有効 10 例, 無効 10 例であり, 有効率は 76.75% であつた。

無効例 10 例のうち菌の検出されたもの 8 例についてみると, その半数が何らかの形で *Pseudomonas* が関与しており, 緑膿菌感染症に対しては効果がないように思われた。

副作用については筋注 41 例中 5 例に局所の硬結を認めたほか, 胆石症の術後感染に AMD 使用後 GOT, GPT 値が上昇した症例が 1 例あるがこれは原疾患が関係していると思われる。なお, 腎機能障害, 聴力障害は全く認められなかつた。

御協力いただいた各研究機関に深謝いたします。

臨床 床 4

産婦人科領域

徳 田 源 市

京都府立医科大学産婦人科学教室

産婦人科領域における Aminositidine の臨床成績を集計して報告する。症例総数は 83 例, 4カ所の研究施設よりのものをまとめた。

使用方法:

すべて筋注を行なつた。また単純な感染症と考えられる場合は 1 vial 1日 1~2回 (350~700 mg/day) 4~6日投与, 難治性の子宮癌術後感染症などでは 1 vial 1日 3~4回 (1,050~1,400 mg/day) 4~6日投与した例が大多数であつた。

臨床効果の判定:

報告をよせられた研究機関の判定に従がつた。全例 83 例中 61 例に有効, 10 例にやや有効で, 85% 強に効

果があると考えられる。

難治性の子宮癌術後の感染症では 78% 弱, 単純性感染症では 93% の有効率を示した。

起炎菌別の効果:

われわれの領域ではグラム陰性桿菌の感染が 67% であった。その中で *E. coli* にたいする有効率は 90%, *Proteus* にたいしては 67%, また *Staphylococcus* にたいしては 100% の感受性を示した。*Pseudomonas* には 5 例中 2 例にやや有効例を認めたにすぎなかった。

薬剤感受性:

アンケートよりの集計は Disk 法によるものであった。KM の感受性に似た傾向を示した。PRM(パラモマイシン)については症例数が少ないために Aminocidine との比較はできなかった。

臨床的にあらわれる副作用:

局所の疼痛がおもで, 薬疹と悪心がそれぞれ 1 例ずつみられた。

肝機能に及ぼす影響:

ほとんど悪化する例はなく, ただ投与前より胆石を伴う肝障害があった 1 例に投与後に各種の検査成績がやや悪くなった例がみられた。

腎機能に及ぼす影響:

投与前より軽度の蛋白尿と P. S. P. の障害のあった患者で投与後軽度の機能低下がみられた。

以上の肝機能および腎機能の障害のあった例は子宮癌術後感染症の患者であるので, 手術による影響とも考えられる。

その他各症例について検討を加えた。

臨床 5

眼科領域

大石正夫

新潟大学眼科教室

眼科領域からは, Aminocidine(以下, AMD)の眼内移行, 眼局所投与時の障障度, 臨床成績について報告する。

1. 眼内移行

家兎眼を用いて本剤の眼内移行の状態を検討した。

a) 点眼及び結膜下注射

本剤を生食水で溶解し 1% AMD 液をつくり, これを 5 分毎 5 回点眼するに, 30 分後 10 mcg/ml の前房内濃度を認め, 2 時間後に peak 値 58.9 mcg/ml が得られ, 6 時間後も 5.11 mcg/ml の移行濃度を証明した。

15 mg/0.5 ml を結膜下注射した際の前房内濃度は 30 分毎に peak 値 21.3 mcg/ml で得られ, 以後漸減して

6 時間では 5.75 mcg/ml であった。

即ち AMD は点眼により, 結膜下注射時を上廻るすぐれた眼内移行を示した。

同様局所投与時の眼組織内濃度を測定した。

点眼 2 時間後では前房水に最も多く移行し, 次いで角膜, 眼検, 虹彩毛様体, 水晶体及び強膜の順で前眼部組織には移行を認めるが, 網脈絡膜には証明出来なかつた。

結膜下注射 1 時間後には球結膜に最も高濃度を認め, 次いで強膜, 外眼筋, 前房水, 眼瞼網脈絡膜, 虹彩毛様体の順で, 前眼部, 眼内部組織によく移行した。

b) 筋注

家兎に 35.5 mg/kg を筋注するに, 前房水内へは 1 時間後 peak 値 2.79 mcg/ml が移行し, 6 時間では 1.83 mcg/ml であった。同時に測定した血中濃度は 30 分後 peak 値 142 mcg/ml に達した後漸減して 6 時間後は 9.8 mcg/ml であった。

同様筋注して 1 時間後の眼組織内濃度は, 外眼筋に最も高く, 次いで球結膜, 網脈絡膜, 角膜, 眼瞼, 虹彩毛様体の順で, 前眼部, 眼内部ともよく移行することが分かつた。

2. 眼障害度

家兎眼に 1% AMD 液を点眼した際の眼障害度を調べた。

眼瞼には全く変化なく, 結膜には軽度の充血を来したものがあがるが刺激症状は殆んどみられなかつた。角膜には全く異常を認めなかつた。

3. 臨床成績

症例は外来粒腫 9 例, 内麦粒腫 7 例, 眼瞼膿瘍 4 例, 全眼球炎 1 例, 急性涙囊炎 1 例, 角膜異物 2 例及び角膜潰瘍 1 例の計 25 例である。これらに対し, AMD 1 回 1 パイアル 350 mg を 1 日 1~2 回筋注し, 症例により 1% AMD 液の点眼を併用した。

ブ菌を証明した外麦粒腫には総量 4~6 パイアル, 1.4~2.8 g, 平均 1.7 g 筋注して 9 例中 8 例が有効に作用した。内麦粒腫には平均 1.6 g 使用により 7 例中 4 例に有効であった。眼瞼膿瘍には総計 4.2~4.9 g, 平均 4.7 g で 4 例全例効果を認めた。全眼球炎は起炎菌不明で無効であった。急性涙囊炎の 1 例は肺炎球菌を証明したもので, 1% AMD 液による涙囊洗滌を併用して AMD 5.6 g 筋注して著効を示した。角膜異物の 2 例共, 異物除去後の感染防止に AMD の筋注は有効であった。角膜潰瘍は肺炎球菌性のもので, 1% AMD 液の点眼に AMD 筋注を行ない, 菌は 3 日で陰性, 潰瘍は 10 日目角膜片雲をのこして治癒した。

以上有効例は 25 例中 20 例で, 有効率 80% であった。

副作用として5例に注射時疼痛を訴えたが発赤、腫張はなく、その他重篤なものは1例にもみられなかった。

以上、AMDは眼科領域においてブ菌、肺炎球菌による眼化膿症に有効で、点眼、結膜下注射によりすぐれた眼内移行を示すことからその眼科的応用は更に広いものがあるものと思う。

臨床 床 6

皮膚科領域

谷奥喜平・徳丸伸之
藤田慎一・三好薫
岡山大学医学部皮膚科学教室

約2kgの家兎に5mg/kgのアミノサイジンを筋注して血中及び皮膚濃度を測定すると、血中では30分後308mcg/ml、6時間後は20mcg/ml、皮膚では1時間後にピークがみられ81mcg/ml、6時間後5mcg/mlであった。

東大皮膚科、九大皮膚科、岡大皮膚科より集計した45例の皮膚疾患を

- 1) 深在性膿皮症群
- 2) 表在性膿皮症群
- 3) その他の感染症
- 4) その他の膿皮症

に分けて効果を判定した。その判定基準は各大学の担当者のものを用いたが、われわれの大学では、4日以内に全治または急速な軽快傾向を示したものを著効(卅)とし、無効または悪化したものを(-)とし、その間に(++)、(+)をおいている。深在性膿皮症群は21例で、主体は癰、癰腫症、毛包炎・癰腫症で概ね良好な結果を得た。無効例の慢性穿掘性膿瘍性膿皮症は皮膚疾患の中でも難治性のものである。表在性膿皮症群は15例であるが、他の発病因子を伴う疾患も含まれているので若干有効率が落ちるようである。その他の感染症は3例で、顔面播種状粟粒性狼瘡とノカルジア症に有効であったのは注目してよいのではないと思われる。今後更に症例を集めたく思う。その他の膿皮症は6例で、菌状息肉腫に放射線治療を行ない潰瘍を形成した症例では当初黄色ブ菌を検出、やがて緑膿菌感染をも来し皮疹も悪化してきた。

種々な皮膚疾患を含んでいるので、一律に判定することは困難だが一応以上の成績を総括してみると有効率は深在性膿皮症群81%、表在性膿皮症群60%、その感染症100%、その他の膿皮症50%であった。

次にわれわれの教室で手術患者9例に術後の感染予防の目的でアミノサイジンを使用してみた。なお術前術後

に肝機能、腎機能、末梢血、尿、聴力検査をおこなつてみた。術後の経過はいずれも順調であった。

これらの皮膚疾患病巣より分離した黄色ブ菌21株についてディスク法でその感受性を調べてみると、全て感受性があった。

臨床 床 7

泌尿器科領域

生亀芳雄
関東通信病院泌尿器科

今、回尿路感染症患者、約60例について検討を加えた。その内容は、分離菌の種類、Disc感受性、疾患の種類、治療成績、菌種別にみた成績、Biophotometerによる成績、使用形式、副作用、血液および血液化学の変動などである。

患者分離菌では、グラム陰性桿菌が多く、グラム陽性球菌の約3.6倍である。

疾患の種類は単純なもの35例で、このなかでは膀胱炎が最も多い。複雑な感染症は24例で、膀胱腫瘍、前立腺肥大症にともなうものが比較的多い。

治療成績は単純な感染症では有効率71.4%、膀胱炎のみでは88.2%である。一方、尿通過障害、あるいは感染をおこし易い条件などが存在する複雑な感染症では、その有効率は12.5%である。

化学療法のみで治療可能と思われる症例について、その菌種別の成績をみると、グラム陰性桿菌と陽性球菌との間に差はない。

またSM、CP、TC、KM、AMDの5剤について、そのDisc感受性をみると、AMDはKMと同程度の感受性を有しているようである。

使用形式については、単純な感染症と複雑な感染症に分けて、その1日使用量、使用期間などを調べてみるとまちまちで、効果判定上からは問題があると思われた(4機関よりのデータをまとめた結果である)。

しかし単純な感染症では1日350mg筋注1回で4日間前後の使用でよいようである。

副作用は、注射部位の疼痛5、耳鳴、嘔気、発疹が各1例でその発現率は13.5%である。

血液、血液化学の変動では、両腎結石の患者で残余窒素の上昇を認めたものが1例あるのみで、そのほかは使用前後に異常な変動はみとめられなかった。

アンケートをお送り下さった、慶応義塾大学、神戸大学、久留米大学の泌尿器科教室に深謝する。なお詳細は原著として発表する。

〔発 言 1〕

神 經 毒

秋吉正豊・佐藤喜一・庄司 侃・菅広 敬
東京医科歯科大学難聴研究施設病理研究部

アンケートよりえられた耳鼻科疾患に対する Aminocidine (AMD) の臨床的効果ならびに吾々の研究室で行なつたモルモットについての Aminocidine の耳毒性に関する実験の成績について報告したい。

1. 耳鼻科疾患に対する臨床的効果

関東通信病院耳鼻咽喉科部長三辺武右衛門博士らからお送りいただいたアンケートに基づいて報告する。症例は急性化膿性中耳炎 13 例と扁桃炎, 耳瘤, 鼻瘤などの 9 例であつて, AMD の投与量は 350 mg/日(成人量)あるいは 175 mg/日(小児量)で症状に応じて 1~6 日間筋肉内注射を行なつた。急性化膿性中耳炎 13 例のうち, 例からは *Staphylococcus aureus* が分離されているが, このうち著効を示したもの 2 例, 有効 2 例, 無効 1 例であつた。また *Streptococcus* が分離された他の 3 例では全例に著効が認められた。残りの 5 例からは *Pneumococcus* あるいはその他の菌が分離されたが *Pneumococcus* の分離された 1 例だけが無効であつたほかはすべてに著効が認められた。すなわち, 13 例の急性化膿性中耳炎の臨床的効果は著効 9 例, 有効 2 例の成績であつた。なお扁桃炎, 耳瘤, 鼻瘤などの 9 例の臨床的効果は著効 7 例, 無効 2 例であつた。これらの AMD 注射例には聴力障害も前庭障害も認められなかつた。

2. AMD の耳毒性に関する動物実験成績

a) 実験動物は聴力検査と病理組織学的あるいは組織化学的検査が行なうことのできるモルモット(体重約 250 g, Hartley 系)を用いた。AMD の耳毒性を既知の耳毒性抗生物質と比較観察するために AMD 14 匹, Dihydrostreptomycin (DHSM) 群 12 匹, Kanamycin (KM) 群 26 匹および無処置対照群 5 匹の 4 群とした。AMD 群のモルモットに対しては AMD 200 mg/kg/日を 7 日間あるいは 28 日間筋肉内注射した。また DHSM 群の動物には DHSM 400 mg/kg/日を 7 日間あるいは 28 日間同様に筋肉内注射を行なつた。さらに KM 群については KM 400 mg/kg/日を 28 日間筋肉内注射した。

上記各種抗生物質注射モルモットの聴力の推移を観察するために, モルモット用のオーディオメーターを用いて Preyer 耳介反射試験を注射開始前および注射実施中週 2 回づつ行なつた。平衡機能検査は特に行なわなかつたが肉眼的観察では動物の運動に際して平衡障害を疑はす所見は認められなかつた。

各群の動物の一部は最終注射終了 24 時間後に Wit-

tmaack 固定液で生体灌流固定を行ない, 通法に従つて蝸牛の水平断面 Celloidin 連続切片を作り組織学的に内耳を検索した。残りの各群の動物は全身麻酔下に中耳腔を開き蝸牛外リンパ腔内に Nitro blue tetrazolium (NACHLAS 法) を灌流反応せしめ Corti 器の surface preparation を行ない内および外有毛細胞のコハク酸脱水素酵素 (SDH) の活性を組織化学的に比較観察した。

b) 動物実験成績

Preyer 耳介反射試験からみた聴力障害の頻度は AMD 群 14 匹中正常 10, 軽度障害 3, 中等度障害 1 で高度障害はなかつた。これに対して DHSM 群 12 匹中正常 9, 軽度障害 0, 中等度障害 2, 高度障害 1 であつた。また KM 群では 26 匹中正常 16, 軽度障害 1, 中等度障害 4, 高度障害 5 であつた。すなわち聴力障害の点からみると AMD 群は DHSM 群および KM 群よりも障害が軽いと考えられる。病理組織学的検索では AMD 群 9 匹の蝸牛 Corti 器および半規管クリスタならびに球形囊と卵形囊のマクラには病変が認められなかつた。これに対して DHSM 群では 3 匹中 1 匹に Corti 器の高度障害像(有毛細胞の消失)が, また KM 群では 12 匹中 2 例に Corti 器の高度障害および血管条の萎縮, 聴神経の末梢線維の消失などが認められた。しかしながら DHSM 群および KM 群では前庭器には病変が認められなかつた。酵素組織化学的検索では AMD 群では 4 匹中 1 匹が内および外有毛細胞の SDH 活性の軽度低下を示しただけであつた。一方 DHSM 群では 4 匹中 1 匹が同様に内および外有毛細胞の SDH 活性の軽度障害をきたした。また KM 群では 9 匹中 SDH 活性の高度低下が 3 匹に, 軽度低下が 2 匹にそれぞれ認められた。

c) 要 約

以上吾々の行なつたモルモットについての動物実験の機能検査, 病理組織学的検索ならびに組織化学的検査の成績を比較検討してみると, モルモットにおける耳毒性は KM が最も強く DHSM は KM より弱い。しかし AMD の耳毒性は DHSM よりはさらに弱いように考えられる。しかしながら SDH 活性の低下が軽度ながら起りうるので腎機能あるいは肝機能の障害などの場合, または他の抗生物質との併用にあつては聴力に対する考慮が充分払われるべきものとする。

〔発 言 2〕

腎 毒 性

上田 泰・中村 昇
東京慈恵会医科大学上田内科

ラット。家兎を用いた動物実験, および各研究機関か

らのアンケートから、Aminosidine (以下 AMD) の腎毒性の有無について検討を行なつたので報告する。

1. 動物実験

体重 120 g 前後の健常ラットを用い、AMD 17.7 mg/kg, 71.0 mg/kg, 177.0 mg/kg 投与群、対照群の 4 群に分け、毎日 1 回、連続 21 日間筋注投与した。なお対照群には生食水を筋注した。投与期間中は体重、尿量、尿滲透圧、尿蛋白を測定し、21 日間投与後の尿素窒素、腎組織所見について検討した。

また体重約 2 kg の家兎に AMD 200 mg/kg を 14 日間連続筋注投与し、尿蛋白、腎組織所見を検討した。

1) 体重：対照群と比較して、本剤投与群は体重の増加率がやや近い傾向を示した。

2) 尿量：尿量の増加は尿細管の濃縮障害がうたがわれるが、本剤 177.0 mg/kg 投与群では、対照群と比較して約 25% の尿量増加を認めた。ただし、17.7 mg/kg 投与群では、ほとんど尿量の増加を認めていない。

3) 尿滲透圧：この低下も尿濃縮能障害を示すが、本剤 177.0 mg/kg 投与群では、尿滲透圧は対照群と比較して約 25% の低下を示している。17.7 mg/kg 投与群では、ほとんど低下をみない。

4) 尿蛋白：ラットに本剤を連続投与した群では、すべて 20 日後に尿蛋白は陽性化しているが、家兎に本剤 200 mg/kg を 14 日間連続筋注しても、尿中に蛋白は認められない。

5) 尿素窒素：本剤投与群は対照群に比し、尿素窒素は軽度上昇しているが、特に 177.0 mg/kg 投与群の尿素窒素の平均は 28.0 mg/kg である。

6) 腎組織所見：ラットに対する本剤 177.0 mg/kg 投与群では、尿細管の変性、空胞化、一部壊死、間質結合織の増生を認めるが、71.0 mg/kg 投与群では、尿細管の軽度変性を認めるのみである。17.7 mg/kg 投与群では、ほとんど変化を認めない。なお家兎に本剤 200 mg/kg を 14 日間連続投与した際の腎組織所見でも、尿細管の変性、空胞化、一部壊死、間質結合織の増生を認める。

7) TC の蛍光性を利用した腎障害有無の検討：本剤を 21 日間連続筋注投与したラットについて、と殺 24 時間前に OTC を静注し、腎組織を蛍光顕微鏡的に検討すると、本剤 177.0 mg/kg 投与群において、尿細管周囲に軽度の蛍光を認めるのみで、本法からの判定では本剤の腎障害は強くない。

8) ラットを用いた上記の諸検討からは、本剤の腎毒性の程度は CL より弱く、KM よりやや強いという印象である。

2. 人の腎におよぼす影響 (アンケート)

AMD で治療した内科系感染症患者の、治療前と治療後の尿蛋白、PSP (15 分値)、NPN、尿素窒素を比較した。なお投与量は 1 日 0.5~2.0 g、投与期間は 3~26 日である。

1) 尿蛋白：投与前陰性であったが、投与後(土)になつた症例は、29 例中僅かに 1 例認められた。

2) PSP：15 分値で比較すると、4 例は軽度の低下を認めたが、他のすべては変化はなかつた。

3) NPN：2 例に軽度の上昇を認めたが他は変化はなかつた。

4) 尿素窒素：5 例に軽度の上昇を認めたが、他の 15 例は変化はなかつた。

[発 言 3]

赤 痢

齋 藤 誠

都立荏原病院

赤痢に対するサミノサイジンの臨床応用は、都立駒込豊島、荏原、川崎市立川崎、名古屋市立東市民、京都市立病院、大阪市立桃山、新大医学部木下内科の各機関の研究症例、162 例を蒐集し、2, 3 の観点より検討した。

治療対象は、滝上の重篤度 7.8 に該当するものは 16 例、2~6 点のもの 34 例、0~1 点 59 例、保菌者 35 例であつた。

これらの症例にアミノサイジンを投与したが、血便消失と下痢停止からみた臨床効果(50 例)は、下痢回数 11 回以上群(22 例)では、 \pm : 11 例、 $+$: 8 例、無効: 3 例であり、下痢回数 10 回以下群(28 例)を対象とした場合は、 \pm : 6 例、 $+$: 17 例、無効: 5 例で、両群を併せて 80% が有効と判定された。また 1 日の投与量は、臨床効果のみよりみると 20~30 mg/kg、あるいは 31~50 mg/kg 投与群のあいだに大差は認められなかつた。

総合経過判定基準のうち排菌停止と下痢停止(68 例)では、 \pm : 28 例、 $+$: 18 例、無効: 22 例と判定された。排菌停止と血便消失(50 例)では、 \pm : 23 例、 $+$: 10 例、無効: 17 例を示した。この成績の指摘する点は、臨床症状の改善をみても、排菌停止(対排菌効果)が伴わない症例が少なくないことを現わしている。さらに投与量との関係のみをみても、1 日量 20 mg/kg より 50 mg/kg の間に顕著な差を認めていない。

これらの臨床効果と別に、対排菌効果のみを眺めてみると、臨床効果の判定対象となつた患者群 68 例中 22 例、軽症患者(排便回数 3 行以下、重篤度 0~1) 59 例中 10 例、保菌者 35 例中 1 例で、アミノサイジン投与によつて対排菌効果が無効であつた。かつ 1 日の投与量 20~50

mg/kg の間で、対排菌効果に著しい差を認めなかつた。

副作用は全例数 162 例のうち 6 例で、下痢（または軟便）5 例、胃部不快感 2 例を認めたが、これらはすべて 1 日量 31 mg/kg 以上の投与例で、その程度はいずれも軽易であつた。

以上、要するに本剤は 1 日量 20~50 mg/kg の投与

量を 5 日程度持続することにより、対症状効果は、ほぼ所期の目的を達することが可能である。しかし対排菌効果の面において、カナマイシン、デキストロマイシン、コリスチン、パロモマイシンと同様に、両排菌例の多い欠点が指摘される。