

第15回日本化学療法学会総会 一般講演 II

期 日 昭和42年6月1~3日

会 場 名古屋市

会 長 柴田清人 (名市大教授)

主題 B-1 新 製 剤

第1群

(89) Tetracycline-Nystatin 合剤の臨床使用経験

福島孝吉・福村 豊・伊藤 章

山中功一・斎藤洋一

横浜市大医学部第一内科

TC+Nys 合剤を2種類、即ち、レダスタチン(DMC-TC+Nys)とマイステクリン V(TC+Nys)を臨床的に使用し、効果、副作用、便中および口腔内カンジダの消長、血中濃度につき検討した。レダスタチンを呼吸器疾患4例、尿路疾患3例、血液疾患3例、その他1例、計11例に使用した。尿路感染症3例中1例より尿中大腸菌を検出し、呼吸器感染症4例からは気管痰より、連鎖球菌単独、あるいは連鎖球菌と大腸菌群、または緑膿菌とが混合して検出された。これらの菌のMICは、緑膿菌は、DMC-TCに25~50 mcg/mlと耐性であったが連鎖球菌に対しては0.4~3.13 mcg/mlと感性を示した。2例で悪心、食欲不振が、2例で発疹がみられた。臨床的には著効1例、有効5例、やや有効1例で11例中7例(63.6%)で何らかの効果がみられた。口腔内および便中カンジダの消長をみると、内服前は口腔内では50%、便中では53.8%と高率であったが内服により口腔内は41.9%とやや減少し、便中は12.2%と著減をみた。内服中止後は、口腔内は44.4%と多少陽性率は高くなつたが便中は16.7%となお低率である。血中濃度は150 mg 6時間毎内服例では、腎機能がPSP 42.5%と悪い1例では、全体的に2.1~2.3 mcgと高濃度を示したが、腎機能正常例では最初の6時間では4時間後に1.3 mcg/mlと最高濃度を示し、12時間後には1.8 mcgと更に高濃度を示した。一方レダマイシン単独内服例では、4時間後が1.4 mcg/mlと最高で12時間後には1.8 mcg/mlと更に高値を示し、ほぼレダスタチンと同傾向を示した。300 mg 12時間毎内服例では、2時間あるいは3時間後に2.2~2.5 mcg/mlと最高濃度を示し、レダマイシン例でも3時間後に2.2 mcg/mlとピークで両者間に大きな差は認められなかつた。

次にマイステクリンVを呼吸器疾患3例、尿路疾患2例、計5例に使用したところ、著効1例、有効2例で副作用は認められなかつた。

口腔内および便中カンジダの消長をみると、内服前は口腔内46.2%、便中57.1%と高率であったが、内服により、口腔36.2%、便中14.9%と減少をみ、特に便中の減少が著しく内服中止後も口腔中の40%にくらべ便中は15.0%と依然として、消失効果がみられている。マイステクリンV 250 mg 6時間毎内服後の血中濃度は1例は2時間後に1.7 mcg、1例は3時間後に1.6 mcgと最高濃度を示し、テトラサイクリン単独内服例は3時間後に1.4 mcg/mlと最高濃度を示しほぼ同様の傾向を示した。以上、抗生物質療法における真菌の出現を予防する目的で作製されたTCとNystatinの合剤を2種類臨床的に使用したが、レダスタチンでは11例中7例(63.6%)に、マイステクリンVでは5例中3例に有効で副作用はレダスタチンで4例に消化器症状発疹がみられたがマイステクリンVではみられなかつた。便中および口腔内カンジダは内服により特に便中での消失効果が著しい。血中濃度はNystatinが加わることによつて特に差は認められなかつた。

(90) 抗生物質の合剤について

古橋雅一・川上 郁

中山一誠・大島聰彦

日本大学石山外科

今回は、chloramphenicolとマクロライド系抗生物質leucomycin, oleandomycin, erythromycin, spiramycinの4剤との合剤について基礎的検討を加えた。

1) 感受性分布

Staphylococcus, *E. coli* では、共に抗菌力で合剤、単独とあまり差はないが、*Streptococcus*の一部、*Corynebacteria*, *Shigella*, *Diplococcus* では、合剤にした場合、抗菌力の増強を認める。

2) 血中濃度

3名平均で健康成人に早朝空腹時、各合剤を1,000 mg経口服用させ、その後、30分後から経時的に、8時間後まで追求し測定した。

試験菌には、各単剤ごとに感性菌を見つけ、また合剤

にも感性菌を見つけ、それを用いた。

Chloramphenicol は *E. coli* B, leucomycin 等マクロライド系の4剤には *Micrococcus flavus* を、合剤の場合すべて *Sarcina lutea* を用い、菌量をいずれも 10^6 として、cup 法にて、合剤としての血中濃度および各単独の血中濃度の分離定量を行なった。

CP・LM 剤は、2時間で 5.0 mcg/ml と最高に達し、その後減少を示し6時間で 1.0 mcg/ml となった。LM 単独の分離定量濃度では、3.74 mcg/ml と2時間で最高値を示した。CP も同様、2時間で 1.9 mcg/ml を示した。

CP・EM 剤では、4時間が最高値となり 3.1 mcg/ml で、6時間後でも、かなりの濃度で持続しているのが見られる。

EM 単独でも4時間がピークで 2.1 mcg/ml を示している。CP では2時間後が最高で以後減少している。

CP・OM 剤では2時間後 3.4 mcg/ml と最高に達し CP・EM 同様6時間後まで、あまり減少せずその後急激に減少している。

CP・SPM 剤では、4時間で 2.7 mcg/ml で最高を示すが、その後急激に減少している。

4剤を比較して見ると、CP・SPM 剤以外は6時間後まで比較的長時間にわたり高濃度で持続していることが見られる。

3) 感受性分布

病巣由来ブ菌 100 株では、CP・EM 剤が 0.4~0.8 mcg/ml に 90% を占め、CP・OM 剤、CP・LM 剤は 1.56 mcg/ml にピークがあり、CP・SPM 剤は 6.25 mcg/ml にピークがあつた。

これを単剤と比較すると、合剤のほうが1段階優位を示した。大腸菌では 60% 以上 100 mcg/ml 以上を示し、3.12~12.5 mcg/ml に 10~20% が分布し、単独と比較すると、CP 単独より MIC が1段階高くなっている。変形菌についても同様であつた。

4) 併用効果

黄色ブ菌 209 P 株、*E. coli* B を用い4剤の併用効果を検討した。黄色ブ菌 209 P 株に対する4合剤の内、CP・OM 剤と CP・EM 剤では協働作用が見られるが、他の2合剤では見られない。

大腸菌 *E. coli* B 株では、CP・LM 剤で明らかな協働作用を認めるが、CP・EM 剤と CP・SPM 剤は、互いの緩衝作用により、抗菌力の低下をきたすような結果を得た。

(91) CM-Sol の眼科的応用

三国政吉・大石正夫・周田茂雄
今井正雄・高橋薫子
新潟大学眼科

CM-Sol の眼科的応用の目的で、基礎的実験および臨床実験を行ない、以下の成績を得た。

1) 眼化膿症の主な起炎菌に対する Chloramphenicol の最小発育阻止濃度は次の如くである。

K-W 菌 0.25~0.5 mcg/ml, M-A 菌 0.5~2.0 mcg/ml, 肺炎球菌 2.5~4.0 mcg/ml, ジフテリー菌 1.0~1.25 mcg/ml, 淋菌 1.0 mcg/ml, 連鎖球菌 3.1 mcg/ml, ブドウ球菌 2.0~10 mcg/ml, 緑膿菌 100~>100 mcg/ml。

2) 1966 年度眼化膿症患者から直接分離した Coagulase 陽性ブ菌 42 株の Chloramphenicol に対する耐性株出現率は 6 株 14.3% で、Kanamycin, Aminosalicylic acid に次いで低率であつた。

3) 健康成人に CM-Sol 1g を筋注して血中濃度を検査し、Cross over により筋注用 CM と比較した。

CM-Sol では、peak は 4~6 時間後で平均 3.30 mcg/ml を示し、12 時間後も測定可能であつた。筋注用 CM では、peak は 6 時間後で平均 2.91 mcg/ml で、CM-Sol のほうが早く peak に達し、すぐれた血中濃度を示す傾向がうかがわれた。

4) 白色成熟家兎を用い 40 mg/kg 筋注により本剤の前房内移行を検査した。Peak は 30 分後で 2.6 mcg/ml、8 時間後も測定可能であつた。Peak における房水/血清比は 72.2% と高率である。

同様にして行なつた筋注用 CM の成績と比較して、大差は認められなかつた。

同時に測定した血中濃度では、CM-Sol のほうがより高濃度を示した。

5) 家兎に CM-Sol 40 mg/kg 筋注して 30 分後眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。外眼筋に最も高濃度 (52.5 mcg/ml) の移行がみられ、次いで網脈絡膜 37.2 mcg/ml, 虹彩 30.4 mcg/ml, 球結膜 29.3 mcg/ml, 眼瞼 22.9 mcg/ml の順であつた。

即ち、外眼部、前眼部はもちろん、眼内部の網脈絡膜にも高濃度の移行がみられた。

同様にして、筋注用 CM についても実験を行なつたが、両者の間に大差はなかつた。

6) 臨床実験として、睫毛性潰瘍性眼瞼縁炎 1 例、麦粒腫 12 例、急性霰粒腫 1 例、急性涙のう炎 2 例、慢性涙のう炎 1 例、眼瞼膿瘍 2 例、眼窩膿瘍 1 例、角膜潰瘍 2 例および虹彩毛様体炎 2 例の計 24 例に対し、小児には 1 回 0.5g, 大人には 1 回 0.5~1g を 1 日 1 回筋注。

3~7日間、総量 1.5~7.0g 使用して、虹彩毛様体炎の 1例をのぞく 22例に有効の成績が得られた。

7) 副作用として、1例に筋注 2日目に全身発疹をみたが、筋注中止により、速やかに自然消失した。

その他の例には副作用は認められなかつた。

(92) Gentamicin の化膿性中耳炎に対する局所的応用

(誌 上 発 表)

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

化膿性中耳炎に対する局所化学療法は、最近耳漏中より耐性ブドウ球菌や緑膿菌、変形菌を主体とする Gram 陰性桿菌群と、これら細菌の混合感染が多く見だされる傾向にあり、その治療対策としてより強力な抗菌効果を発揮し副作用の少ない新規の抗生物質の開発出現がのぞまれてきた。

今回化膿性中耳炎すなわち慢性化膿性中耳炎 14例、術後慢性中耳炎 4例および急性化膿性中耳炎 4例、計 22例に対して耳内清拭後 0.5% Gentamicin (4mg/ml) 溶解液 0.5~1.0 ml で点耳耳浴および局所注入を行ない臨床効果を検討した結果、使用対象 22例中より緑膿菌 8株、変形菌 1株、病原性 (Coagulase 陽性) ブドウ球菌 17株、計 26 菌株 (混合感染 4例) を分離し、Gentamicin 10 mcg/disc に緑膿菌 7株、変形菌 1株、病原性ブドウ球菌 15株、計 23 菌株 (88%) に感受性がみられた。0.5% Gentamicin 点耳液による治療効果は、耳漏、細菌の消失、その他自覚的所見の軽快改善状態から有効 14例、やや有効 5例、無効 3例となり、その有効率は 86% の好結果を得た。0.5% Gentamicin 溶解液の局所的使用の際副作用の発現はまったく認められなかつた。

0.5% Gentamicin 溶解液は、耳漏より緑膿菌、変形菌、病原性ブドウ球菌を検出した化膿性中耳炎に対して局所的に応用した場合、その Gram 陰性桿菌(とくに緑膿菌)、Gram 陽性球菌に強力な殺菌作用を示すことからすぐれた臨床効果が期待し得るものと考えらる。

第 2 群

(94) Sulfalene に関する薬理学的研究

荒谷春恵・山中康光・大西黎子
河野静子・中村至成・中川辰雄

広島大学医学部薬理学教室

(主任：中塚正行教授)

Sulfalene は既存の Sulfa 剤に比較し、生体内での抗

菌作用が著明であり、副作用(血液像および尿路結石など)の少ない化学療法剤である。私どもは Sulfalene 入手の機会を得たので、そ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 LD₅₀ は 2.72 g/kg (I. P.) および 4.85 g/kg (P. O.) で、その際の死亡率分布は LD₅₀ を Peak とするが、経口投与の際には耐薬性の強い群が多い。一般症状として自発運動性の低下、眼瞼下垂、四肢麻痺をしめした。間代性痙攣を起こしたものは総て死亡し、死亡例では呼吸停止は心臓停止よりも早く表われた。

2) 摘出ガマ心臓の自動運動に対し 10⁻⁴ g/ml および摘出モルモット心臓に対し 10⁻³ g/ml でそれぞれ抑制作用をしめしたが、栄養液で再灌流または時間の経過とともに速やかに回復した。

3) 摘出ウサギ腸管の自動運動に対し 10⁻⁴ g/ml およびモルモット腸管に対し 10⁻³ g/ml でそれぞれ筋緊張を亢進した。このような腸管運動亢進作用は Atropine の前処置により軽減した。一方、高濃度適用例では筋緊張は下降した。上述の腸管に対する作用は栄養液で洗滌すると速やかに回復した。

4) 摘出ウサギ血管灌流量に対し、10⁻⁴ g/ml ではやや増加し、血管拡張の傾向をみとめた。

5) ウサギ耳静脈より適用時の呼吸 (Urethane 麻痺) および心電図は、血圧は 1~10 mg/kg 適用例では全く変化はなく、20 mg/kg 適用例では一過性軽度の下降をしめした例もあつた。呼吸は 4 mg/kg およびそれ以上適用例では軽度の促進がみられた。一方、心電図では波形および各棘波の性状には全く変化はないが、10 mg/kg 適用例では頻脈をしめす場合もあつた。

以上のように、Sulfalene は毒性が低く、一般薬理作用では摘出臓器の場合心臓(抑制)腸管(亢進)血管(拡張)し Cholinergic な作用をしめすが、一方生体では血圧、呼吸および心電図のいずれも治療量ではほとんどみとむべき影響をしめさなかつた。

(95) Sulfamethopyrazine の基礎的検討

金 政 泰 弘

岡山大・医：微生物

河 部 靖・金 沢 保

池 田 友 久・佐 藤 勝

エーザイ株式会社研究所

新しい持続性サルファ剤 Sulfamethopyrazine(SMP) は 2-sulfanyl-amido-3-methoxy-pyrazine の構造を有し、

1961年イタリアで開発されて以来、血中濃度持続性が高く、動物実験感染症に対してすぐれた治療成績を示す等の特徴があげられている。演者等はこのSMPについて基礎的実験を行なう機会を得たので、sulfadimethoxine(SDM)およびsulfisomezole(SIM)と比較検討しつつ、その結果について報告する。

1. *In vitro* 抗菌力では、2, 3の菌種を除きグラム陽性および陰性両菌に有効であった。但し抗菌価はSDMとほぼ同程度であったが、SIMより劣る結果が得られた。

2. 人血漿蛋白に対する結合率は、LAVIETESの限外濾過法により、BRATTON-MARSHALLの比色定量を行なつて測定した。SMPは薬剤濃度の多少にかかわらず最も低い結合率を示した。人の赤血球に対する吸着率も他剤よりも低いことがわかった。

3. マウスにおける急性毒性は静注、皮下、経口投与を行なつてLD₅₀を求めたが、SMPは公知のサルファ剤に比し急性毒性は強くないことを認めた。なお、N⁴-アセチル体の溶解度試験を行なつた成績からみると、SMPとSIMのN⁴-アセチル体はほとんど同程度の溶解性を示し、用事尿路結石をつくる心配は少ないものといえる。

4. 実験的マウス感染症に対する治療効果は、ED₅₀として、ブドウ球菌感染症に対しては、54 mg/kg、溶連菌感染症には70 mg/kg、腸炎菌感染症には115 mg/kgの価を得、従来のサルファ剤よりもすぐれた感染防禦効果を示すことが確認された。

5. 人体における1g 1回の経口投与後の血中濃度の推移は、約5時間後に50 mg/mlのpeakに達し、その後極めて徐々に減衰して、24時間で38 mg/ml、48時間でも28 mg/mlの価を得、極めて持続性であることが判つた。その際の尿中排泄量もSDMと同程度できわめて遅い結果を得た。

6. 家兎での臓器内濃度を投与後4時間、14時間の2点で測定した結果、SMPはSDMとSIMとの中間の臓器内分布を示し、実験に供した臓器の範囲内ではSMPにだけ特異的に高い、またその反対に低いという現象は見当らなかつた。

(96) 新サルファ剤 Sulfalene に関する基礎的研究

辻 明良・板垣守正

東京大学伝染病研究所

中沢昭三・川辺晴英・久米 光

京都薬科大学微生物学教室

新しく開発された新サルファ剤 Sulfalene は化学名を2-Sulfanilamido-3-methoxypyridazine と称し Sulfamethoxypyridazine に類似した化学構造式を有している。今回、Sulfalene の抗菌スペクトラム、臨床分離細菌の感受性分布、交叉耐性、耐性獲得状態およびマウス実験的細菌感染症の治療効果等について、それぞれ同一条件下で対照薬剤とした Sulfisomezole, Sulfamethoxypyridazine と比較検討した。その結果、抗菌スペクトラムは、他のサルファ剤と同様、グラム陽性菌、陰性菌に対し感受性を示し、その抗菌力は大差を認めないが、一部の細菌についてはやや弱い傾向が認められた。次に臨床分離細菌(ブドウ球菌、大腸菌および赤痢菌)の感受性分布については、病原ブドウ球菌では標準株のMICの10倍以上を耐性とみなすと61%の出現率で耐性菌が認められ、大腸菌および赤痢菌でも大部分が耐性菌であった。また、これら3剤間には完全な交叉耐性が認められた。

耐性獲得状態(試験管内)は大腸菌およびブドウ球菌について行ない、2株とも Sulfisomezole より早く、耐性化が認められた。

マウス実験的感染症に対する効果は、感染菌としてブドウ球菌、溶血レンサ球菌、肺炎双球菌、大腸菌およびゲルトネル腸炎菌を用いて Sulfalene の効果を他の2剤と比較検討した。その結果、試験管内抗菌作用とは異なり、Sulfisomezole, Sulfamethoxypyridazine より優れた効果が認められた。

(97) 新サルファ剤 Sulfalene (ポリサイダル) に関する基礎的研究

水成進一・井上喜恵・木村義民

日本医科大学細菌学教室

近年、投薬後生体内で溶性が長期間持続する持続性サルファ剤の研究が進み、感染症特に慢性ないし軽症感染症の治療並びに予防に広汎に使用されている。新たに開発された持続性サルファ剤 Sulfalene は化学名を2-(*p*-Aminobenzen-sulfonamide)-3-methoxy-pyridazine と称し、分子量 280.3、融点 176~178°C、白色結晶性粉

末で、アルカリ性で、100 mg/ml に溶解する。本剤は 1961 年以來すでに各国で基礎的および臨床的研究が行なわれているが、私共も *in vitro* の抗菌作用、*in vivo* のマウスの感染死防禦効果、経口投与後の経時的血中並びに尿中排泄濃度および臓器内濃度などについて、基礎的研究を行ない、その成績を報告した。

先づ *in vitro* の抗菌作用としては、グラム陽陰性の球菌および桿菌 20 種につき、MULLER-HINTON 寒天平板による dilution method によつて最少発育阻止濃度を求め、その結果、ブドウ球菌、レンサ球菌、枯草菌などに対しては、かなり低濃度で完全発育阻止がみられたが、グラム陰性菌、特に変形菌や緑膿菌では比較的高濃度でないとその抑制効果が認められなかつた。マウス感染死防禦効果は、攻撃菌として、*Salmonella enteritidis* および *E. coli* (O-55) を用い、体重 15 g 前後の D-D 系マウスに 2 MLD を与え、薬剤を 10% アラビアゴム食塩水懸濁として経口投与し、マウス群の生死を判定し、その結果、マウス感染死防禦効果を認めた。また、ウサギおよび人体について薬剤経口投与後の血中濃度および尿中濃度を経時的に測定した結果、1~4 時間に於いて極めて高濃度が保持され、24~48 時間に於いても明らかにその有効濃度が認められた。スルファミン量の測定には、BRATTON-MARSHALL 法に準じ、遊離および結合スルファミン各量を 545 m μ における比色定量法を用いた。更にまた、モルモットを用い、本剤 50 mg/kg, 100 mg/kg の割で、アラビアゴム食塩水懸濁液の経口投与後、1 時間、4~5 時間、20~24 時間に亘り、組織内濃度を前記 BRATTON-MARSHALL 法により抽出し比色定量にて測定した。ホモジナイズに供した臓器は、胃、小腸、肺、肝、脾、腎、副腎などであるが、各臓器共に 24 時間後になおスルファミンの検出が可能であつた。また遊離型のものより結合型のもののほうが何れに於いても高値であつたが、これは他のサルファ剤と同様であつた。また経時的には 1~4 時間が最も高値を示し、24 時間後に至るまでその有効濃度が認められたことは、血中および尿中に於ける結果と一致した。

以上のことより、本剤の抗菌スペクトルの広さ、感染死防禦効果、血中および臓器内濃度の持続性などから、急性並びに慢性の感染症に対し、有効であろうことを基礎的に実証し得た。

(98) 新サルファ剤、2-Sulfanilamido-3-methoxy-pyrazine (ポリサイダル) の臨床的評価、とくに溶血レンサ球菌感染症について

山内 英士

順天堂大学第一内科

感染症の治療の主役を抗生物質に譲つたとはいえ、サルファ剤は今日なお軽症の感染症の治療または予防に広く使用されている。

今回は新しいサルファ剤である 2-Sulfanilamido-3-methoxy pyrazine について、主として咽頭より分離せる溶血レン菌 59 株を始めとする 66 株に対する試験管内抗菌力を検査するとともに、気道感染症 28 例に対する臨床効果、副作用を検討した。

結論としては咽頭分離の溶血レンサ球菌 59 株のうち 36 株が本剤に感受性を有し、それと相関するかのごとく上気道感染症にかなり良い治療効果が認められた。

(99) 新持続性 Sulfa 剤(Sulfalene) の小児科領域における検討

佐藤 肇・石原 修

岡 秀・中沢 進

都立荏原病院小児科

昭和大学小児科

今回報告する Sulfamethoxypyrazin は長時間用 Sulfa 剤で従来のこの種 Sulfa 剤に比して比較的少量で 48~72 時間程度の有効血中濃度の持続する点と、また生体内に於いて抗菌性が良く発揮され、小動物の感染治療実験上この点が証明されている。また本薬剤の内服によつても腸内細菌叢に及ぼす影響が抗生剤等に比較して遙かに少く、ビタミン欠乏症や菌交代症の原因となることはほとんどないと言われている。この他 Acetyl 化率の非常に低い点も特徴の 1 つとされているが、本剤を使用しての臨床的検討を行なつてみたのでその概況について報告する。

血中並びに尿中濃度 (Free type) の定量はいずれも BRATTON MARSCHALL 法に従つて行なつた。先ず学童期の小児に 20 g/kg 1 回投与後の血漿中含有量の消長であるが、服用後 1 時間目よりすでに 27~100 mcg/ml と高い含有量が証明され、4 時間目 75~108 mcg/ml, 12 時間目に Peak があり 73~119 mcg/ml となつている。24 時間目では 43~93 mcg/ml, 72 時間目 28~72 mcg/ml と確実に 72 時間目まで含有量の持続するこ

とが証明された。次に尿中排泄量であるが小児3名に就いて排泄状況を見ると24時間中に63~53.5 mg, 24時間目より48時間目まで75.07~21.6 mgと個人差は見られるが48時間目までに投与量のはぼ1/5~1/6が排泄されることになっている。また48時間目より72時間目までにも16~11.5 mgが排泄されている。なお尿中血中各測定時間におけるAcethyl化率は非常に低く10%以下であった。

次に臨床成績については、急性咽喉炎、急性扁桃炎、急性気管支炎、気管支肺炎と上気道下気道を含む急性呼吸器感染症、計32例の治療成績については0.1~0.4 g 1日1回の投与、投与日数3~10日、使用総量0.4~2.4 gで32例中21例66%に本剤による治療効果をたしかめることが出来た。また猩紅熱、急性中耳炎、顎下淋巴腺炎等の化膿性疾患、また感冒性下痢症、急性大腸炎等下痢性疾患、合計15例の治療成績では15例中13例87%に治療効果を認めた。ただし今回有効例としたのは本剤投与開始後5日以内に主症状の好転を見たものであった。以上の効果判定法によると総計47例中34例74%に治療効果が認められたことになり、また少数例の観察であるが本剤による副作用の出現は全くみられなかった。以上の治療成績及び血中濃度の状況からみて、少量1日1回の投与で治療効果の期待出来る点が小児に使用する場合に有利であることを痛感した。

主題 B-2 マトロマイシン (R. T. C.)

(100) トリアセチルオレアンドマイシン ンチュアブルに関する2, 3 の検討

北本 治・深谷 一太
東大伝研内科

Triacetyloleandomycin (TAOM) はすでにひろく用いられている抗生剤であり、剤型としてはTablet またはCapsule型の製剤が主である。またEMにおいては、味覚をよくした噛んで服用する錠剤、いわゆるchewableが提供され、主に小児用として用いられている。TAOMにおいても今度chewableが作製されたので、このものについて行なつた2, 3の検討成績を報告する。

TAOM chewable 200 mgを5例の健康者に咀嚼服用させたときの血中濃度測定を、209 Pを試験菌とする重層法により行なつた。その平均値は30分0.31 mcg/ml, 1時間0.66, 2時間0.67, 4時間0.50, 6時間0.21

であった。またchewable 100 mgを4例に咀嚼服用せしめたのちの血中濃度は30分0.14 mcg/ml, 1時間0.40, 2時間0.35, 4時間0.14, 6時間検出不能であった。またTAOM capsule 100 mg内服時には3例平均で30分0.11 mcg/ml, 1時間0.15, 2時間0.40, 4時間0.31, 6時間検出不能であった。このうちcross over testを行なつた3例では、chewableのほうがやや高い血中濃度をうるようであった。

尿中排泄は個人差がかなりみられたが、chewable 200 mg内服時の6時間までの累積排泄率の平均は9.2%であった。尿中濃度は2時間のところで10.4~340 mcg/ml, 4時間4.5~91, 6時間4.2~60であった。Chewable 100 mg内服例の6時間までの排泄率の平均は11.2%で、尿中濃度は2時間まで3.6~117 mcg/ml, 4時間1.7~6.8, 6時間2.3~26であった。Capsule 100 mg内服3例の6時間までの排泄率の平均は20.3%であり、このほうが良好な成績であった。またCapsuleでは2~4時間のところで最高の排泄量を示し、Chewableでは0~2時間と早期に高い排泄量を示す傾向があった。

臨床例にTAOM chewable 1日600 mg, 3分服を10日間投与し、引続いてtabletを同様投与した場合に、逐日1分服後約2時間の時点で採血して血中濃度を測定し、24時間蓄尿について尿中濃度、尿中排泄率などを測定したところ、chewable投与時には血中濃度検出不能、尿中濃度2.3~6.3 mcg/ml, 排泄率0.36~1.09%であったが、同人についてtablet内服に代えてからは、血中濃度0.3 mcg/ml, 尿中濃度28~130 mcg/ml, 排泄率2.3~16.3%となつた。本例はchewable剤を噛みくだかずに嚥下していたことが判明した。

次の例はchewable 1日800 mg 4分服5日間投与時の成績で、逐日測定により血中濃度2.2~2.8 mcg/ml, 尿中濃度150~170 mcg/ml, 尿中排泄率19~30%, 便中濃度1,300~1,800 mcg/gとすべてに良好な濃度上昇をみとめた。

臨床成績では細菌性赤痢1例、急性大腸炎2例に有効であった。本剤内服により便中菌叢には大腸菌の持続出現をみとめた。副作用はみられなかったが、成人で不味とくに口中の苦味を訴えたものがあつた。

TAOM chewableはcapsuleと比較して血中濃度上昇上遜色のないこと、臨床的に用いても、良好な吸収をみとめたが、味覚にやや改良の余地があると思われた。