

(101) 小児抗生剤に関する2, 3の検討 (Oleandomycin Chewable)

佐藤 肇・大高常正・大石 久

岡 秀・中沢 進

昭和大学医学部小児科

都立荏原病院小児科

近岡 秀次郎

高津中央病院小児科

(1) 血中濃度測定成績：鳥居・川上氏等の生物学的重層法によつて、低学童 4~5 名に1回 200 mg および 300 mg の Oleandomycin Chewable を服用させ 1, 3, 5, 6 時間目の血中濃度を測定した。初めに 200 mg 服用の場合の成績を見ると、1 時間値は 0.83~1.6 mcg/ml の間に分布し平均値 1.13 mcg/ml, 3 時間値は 1.24~2.3 mcg/ml の間に分布し平均値 1.81 mcg/ml, 5 時間値は 0.62~1.02 mcg/ml の間に分布し平均値 0.86 mcg/ml, 6 時間値は 0.21~0.37 mcg/ml の間に分布し平均値 0.23 mcg/ml である。次に 300 mg 服用の場合を見ると、1 時間値は 0.54~3.61 mcg/ml の間に分布し平均値 2.08 mcg/ml, 3 時間値は 1.82~6.24 mcg/ml の間に分布し平均値 3.88 mcg/ml, 5 時間値は 0.35~2.16 mcg/ml の間に分布し平均値 1.47 mcg/ml, 6 時間値は 0.21~0.94 mcg/ml の間に分布し平均値 0.7 mcg/ml である。以上の成績を見てもわかるように各測定時間毎の血中濃度に或る程度の、ばらつきはあるが、300 mg 服用の場合には、200 mg 服用の場合より高い血中濃度を示している。以上の血中濃度の成績からみて、小児に 10~15 mg/kg の Oleandomycin Chewable を服用させた場合、Peak は 3 時間目になり、6 時間目に於いても、かなり高濃度の血中濃度の持続が見られた。

(2) 小児感染症治療成績：治療の対象となつた症例数は合計 42 例で、そのうち 22 例は腺窩性扁桃炎、5 例は猩紅熱、11 例は気管支炎、4 例は気管支肺炎である。これら疾患に対する臨床効果の判定は、治療開始後 3 日以内に主症状がほぼ消退したものを著効(++)、治療開始後 4~5 日以内に主症状がほぼ消退したものを有効(+), 無効(-)とした。各疾患についての成績を見ると、先ず腺窩性扁桃炎に罹患した 2 年 9 月~7 年 7 月の小児に、1 回 0.1~0.2 g を 1 日 3~4 回投与し、3~6 日間治療した結果、著効 18 例、有効 1 例、無効 3 例であつた。猩紅熱に罹患した 4 年 8 月~9 年 1 月の小児に 1 回 0.1~0.2 g を 1 日 3~4 回投与し、5~7 日間治療した結果、著効 5 例であつた。気管支炎に罹患した 1 年 1 月~10 年の小児に 1 日 0.1~0.2 g を

1 日 3~4 回投与し、4~11 日間治療した結果、著効 2 例、有効 7 例、無効 2 例であつた。気管支肺炎に罹患した 4 年 10 月~7 年 6 月の小児に 1 回 0.2~0.3 g を 1 日 4 回投与し、7~10 日間治療した結果、有効 4 例であつた。以上の成績を総括すると、1 年 11 月~9 年 1 月の小児が罹患した症例 42 例に対し、1 回 0.1~0.3 g を 1 日 3~4 回投与、即ち 1 日量 0.3~1.2 g を使用し、3~11 日間治療、総量 1.2~8.4 g 投与した結果、著効 25 例、有効 12 例、無効 5 例で、著効・有効の合計は 37 例、即ち約 90% の治療効果が見られた。副作用としては、見られるべき所見は殆んどなかつた。

(102) 静注用およびチューアブル・マトロマイシンの臨床試用成績

酒井克治・中尾純一

奥山宣夫・藤本幹夫

大阪市立大学医学部第 2 外科学教室

(主任・白羽弥右衛門教授)

川畑 徳 幸

大阪市立桃山市民病院外科

Matromycin(以下 MM と略す)は *Streptomyces antibioticus* の 1 種から産生される抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌の一部にすぐれた抗菌力を示す。

健康成人 5 例に、MM 500 mg を one shot 静注したときの血中濃度は、投与後 30 分ないし 3 時間までに、平均 12.3 mcg/ml 以上の高値を示し、12 時間以内の尿中総排泄量は平均 386.3 mg であつた。

MM 500 mg を生理食塩水 100 ml に溶解し、1 時間を要して点滴静注したときの血中濃度は、投与開始後 1 時間でピーク値平均 15.7 mcg/ml を示し、12 時間後でも血中に証明された。

MM チューアブル 300 mg を 1 回経口投与したときの血中濃度は、投与後 4 時間でピーク値平均 2.0 mcg/ml を示し、8 時間後にもなお持長していた。投与後 8 時間までの尿中総排泄量は平均 181 mg であつた。

昭和 42 年 1 月から 5 月までの間に、われわれの教室および桃山市民病院外科に受診した 32 症例に、静注用 MM または MM チューアブルを投与した。そのうち、外科的感染症は 18 例で、18 例中 12 例が有効、4 例が無効、2 例が不明と判定された。術後感染予防の目的で投与された症例は 14 例で、不明 3 例をのぞけば 11 例中 1 例に感染をおこした。

静注用 MM では、いずれの投与方法による場合にも、全く副作用をみとめなかつた。しかし、MM チューアブル投与例は、ほとんどが不味を訴え、1 例に便秘を来

たした。また、血中濃度を測定する目的で、1医師にMM チューアブル 200 mg を投与したところ、30分後に全身の蕁麻疹様発疹を来たした。本剤はその1カ月前に静注用シグマイシン 250 mg を投与されたことがあり、これによるアレルギー性反応をおこしたのではないかと考えている。

(103) 外科領域における静注用 Oleandomycin の使用経験

(誌上発表)

柴田清人・今津市郎
伊藤忠夫・水野貴男
名古屋市立大学第一外科

Streptomyces antibioticus の1種より得られた Matromycin (Oleandomycin) は静注用として、速やかに高血中濃度が得られ経口投与不能な患者には確実な効果が期待される。その抗菌力はブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌等のグラム陽性菌に抗菌力が強く、インフルエンザ菌、淋菌、髄膜炎菌、百日咳菌等のグラム陰性菌から更にリケッチャ、スピロヘータ、大型ビールスにも有効であると言われている。また他の抗生物質との交叉耐性が比較的少いと言われている。我々はこの Matromycin の臨床成績を検討するため諸種の外科的疾患に使用し、併せて、血中濃度、尿中排泄量、病原性ブ菌に対する感受性を検討したので報告する。

1) 臨床使用成績について。各種外科的感染症および術後感染予防のため15例に使用し、全例に有効な成績を認め、副作用は認められなかつた。投与量は殆んど1日量 500 mg で2例のみ1日量 1.0 g 2回に分けて投与した。大部分は注射用蒸留水、生理食塩水に溶解し点滴注入法で投与した。化膿性乳腺炎の3例はいずれも、発熱、発赤、腫脹が著明にあり、切開により膿汁の排出を認め黄色ブ菌を認めている。直ちに Matromycin 500 mg を静注し3日後には全例とも、膿汁の減少を見、腫脹、疼痛は消褪し有効であつた。急性虫垂炎の4例、胃切除後感染予防に使用せる4例は、いずれも点滴注入法で投与し、術後、なんら感染を見ず、第3病日~第4病日で解熱している。

症例として急性化膿性虫垂炎兼限局性腹膜炎の患者は発病後12時間後来院し、白血球数 17,900、虫垂切除術施行し、回盲部の限局性腹膜炎を呈する。Matromycin 投与により術後経過良好で治癒した。

2) 血中濃度について。健康成人3人に Matromycin 500 mg 静注し、その血中濃度を測定すると、1時間後 2.8 mcg/ml を示しその後漸次減少し6時間後には、0.3

mcg/ml を示した。測定は大久保式帯培養法で行ない枯草菌 219 株を使用した。

3) リンパ液中濃度について。右鼠径部挫創後リンパ瘻孔を形成せる患者について Matromycin 500 mg 静注しそのリンパ液中濃度を測定すると、投与後2時間後 2.3 mcg/ml でピークを示しその後漸次減少している。

4) 尿中排泄率について。健康成人3人について、Matromycin 500 mg 静注後24時間の尿中排泄率を測定すると、3時間で排泄量の過半である 95.5 mg (19.1%) の排泄を見、1日量では 163 mg (32.6%) 排泄される。

5) 病原性ブ菌に対する感受性成績について。病原性ブ菌 60 株について、Matromycin に対する感受性を平板希釈法により測定した。その結果は 0.8 mcg/ml 以下に 37% 分布し 1.6 mcg/ml に 21% 分布している。また 3.2 mcg/ml 以上に 42% 分布し、100 mcg/ml 以上の高度耐性株は 5% 認められた。

更に Macrolide 系抗生剤の EM, OM, SP, LM の4剤に対する最近3年間の重耐性推移を見ると、4剤とも耐性を示す菌がわずかながら年々増加し、1966年は38%を示した。また4剤とも感受性を示す菌はわずかながら年々減少しており1966年には44%を示した。

(104) 健康人及び腎機能低下患者における静注用オレアンドマイシンの吸収及び排泄

田原達雄・河田幸道・宮村隆三
水谷栄之・島野栄一郎・西浦常雄
東大分院泌尿器科

健康人5例、腎機能不全患者6例、および予かじめ、プロベネドを投与した健康人2例について血中、尿中濃度を測定した。

マトロマイシンは 500 mg を生食 250 ml に溶解して正確に 60 分で点滴静注し、点滴開始より 1, 2, 3, 6, 9 時間目の濃度を測定した。

濃度測定は、ブドウ球菌 209 P を検定菌とし重層法によつて行なつた。測定可能最低濃度は 0.9 mcg/ml であつた。

健康人血中濃度平均は、1時間 20.9 mcg/ml、2時間 7.8 mcg/ml、3時間 3.7 mcg/ml、6時間 1.8 mcg/ml、9時間 0 であつた。尿中濃度は 0~1 時間 438.0 mcg/ml、1~2 時間 315.4 mcg/ml、2~3 時間 254.6 mcg/ml、3~6 時間 85.3 mcg/ml、6~9 時間 61.0 mcg/ml であつた。

腎機能不全患者の血中濃度は、6例全例が健康人平均

より高値を示した。尿中濃度は症例によつて非常に差があるが、だいたい健康人平均より低く、排泄遅延の傾向が見られた。

腎機能不全症例は全例尿路の閉塞性疾患に随発した腎不全で、糸球体機能より尿細管機能の低下がより著しいと考えられる。

尿細管機能不全を人工的に作るため、2例の健康人に、マトロマイシン濃度測定に先立つて、18時間前から6時間毎に3回各500mgのプロベネシッドを投与したところ、血中濃度は健康人平均より遙かに低くなる。尿中濃度は、1例で健康人平均とほぼ等しく、1例では低くなつた。マトロマイシンは正常な尿細管から相当に吸収されるようである。

9時間尿中回収率は、健康人平均24.0%、腎機能不全患者13.9%であつた。

マトロマイシンクリアランス値の健康人5例の平均は43.4 ml/min、腎機能不全患者平均は13.6 ml/min、プロベネシッド投与健康人平均は151.5 ml/minであつた。

マトロマイシンは、胆汁中に多量に排泄されるので、腎機能と、血中濃度、或いは尿中濃度との関係を一義的に説明することは困難であるので、マトロマイシンクリアランス値と、腎機能検査成績との相関を求めて見た。対象として腎機能の様々に異なる12例を選んで延べ13回にわたつてマトロマイシンクリアランス値と腎機能検査を行なつた。

もつとも相関がよかつたのは濃縮試験最高滲透圧($r=0.911$)についてPSP15分値($r=0.902$)についてクレアチンクリアランス値($r=0.853$)でもつとも相関が悪かつたのは血清尿素窒素量($r=-0.693$)であつた。

主題 B-3 チオフェニコール (R. T. C.)

(105) Thiophenicol に関する基礎的、臨床的研究

塩田憲三・三木文雄・東 明嗣
岩崎 峭・赤尾 満・尾崎達郎
杉山浩士

大阪市立大学医学部第一内科

抗菌力：病巣分離の *Staphyloc.* 22株, *Microc.* 1株, *E. coli* 11株, *Klebsiella* 9株, *Citrobacter* 6株, *Enterobacter* 4株, *Alcaligenes* 1株, *Pseudomonas* 9株に対する Thiophenicol (TP) の抗菌力を HIA 平板希釈法で測定した。*Staphyloc.* に対する MIC は 22 株中 13 株が 25 mcg/ml 以下を示すが、G(-) Bac. の感受性は悪く、*E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* それぞれ 1 株が

12.5 mcg/ml 以下を示す他、全て 50 mcg/ml またはそれ以上の MIC を示した。

これらの分離菌に対する TP の抗菌力を CP の抗菌力と比較した結果、大多数の菌において、TP の抗菌力が CP より劣ることを認めた。しかし TP の抗菌力は血清の存在下で約 1.5 倍に増強し、*in vivo* における抗菌力は、上記の成績より優れていることが想像される。

呼吸排泄：250 mg および 500 mg 1 回経口投与時の血中濃度の Peak は何れも投与 2 時間後に存在し、250 mg 投与群は 13.8~14.6 mcg/ml, 500 mg 投与群は 14.2~17.5 mcg/ml を示す。その後の血中濃度の低下は極めて徐々に、両群とも 6 時間後において 10~15 mcg/ml を示す。6 時間内の尿中回収率は 38~53% である。なお消化器障害除去の目的に製造された Enteric coating 錠内服後の血中濃度は極めて低値を示した。

臓器内濃度：ラットを用い TP-glycinate および CP-succinate それぞれ 250 mg 筋注 1 時間後の臓器内濃度を比較すると、TP の血清および腎濃度が CP のほぼ 3 倍を示すのに反し、心、肺、脾における TP 濃度は CP よりかなり低値を示す。なお、心、肺、筋肉各臓器 emulsion 添加による TP 回収率は CP より極めて高く、本剤の生体内における活性化について検討を加える必要を認めた。

臨床成績：急性咽喉炎 2 例、感染性気管支喘息 3 例、気管支拡張症 5 例、気管支肺炎 4 例、肺癌に伴う肺化膿症 1 例、胆のう炎 1 例、急性腎盂炎 1 例、急性膀胱炎 1 例、腎盂膀胱炎 1 例、腹膜炎 1 例、計 20 例に TP (1.0~2.0 g/日、18 例内服、2 例筋注) を投与し、著効 11 例、有効 3 例の成績を得た。食欲不振、胃部膨満感各 1 例以外、副作用は認められなかつた。

(106) Thiophenicol の基礎的臨床的研究

大久保 滉・藤本 安男
関西医大第一内科

Thiophenicol は、従来の Chloramphenicol にくらべて、肝臓によつて不活性化されることがなく、従がつて胆汁中にも高濃度に排泄されたとの報告がある。われわれは主として Thiophenicol の臓器内濃度、臓器エマルジョンによる回収実験、家兎における胆汁内濃度、ヒトの胆嚢摘出術をうけた材料による胆嚢壁、胆嚢内胆汁中濃度について、Chloramphenicol との比較をした。また胆道感染症にも使用したので報告する。

1. 臓器エマルジョンによる回収実験

動物はラット。5 倍希釈の各臓器エマルジョンに、一定量の Thiophenicol を加え、冷室に 12 時間保存後、各臓器エマルジョン上清を測定した。この結果、回収率