

れ、他の諸組織には全く認められなかつた。1時間後には腎、肝、胃および骨組織などに特異蛍光が出現するが静脈内投与群に比して弱く、しかもその持続時間も消化管を除いては一般に短縮していた。

#### むすび

DOTC の発蛍光能を tracer とし、その吸収、排泄、分布などを mouse を用いて検討し、つぎの成績を得た。

1) 尾静脈内注射群では投与後 30 分で腎、肝、胃、小腸および大腸などの諸臓器に特異蛍光を認め、4 時間後まで明瞭に観察され、以後漸次消滅し 8 時間後には消失した。

2) 経口使用群では尾静脈内注射群に比し特異蛍光は投与後 1 時間と遅れて発現し、しかも蛍光の強さが弱い。

3) 本剤の局在は腎では尿細管上皮、肝では肝細胞、胃では胃腺上皮細胞に明瞭に認められた。

4) 骨組織での特異蛍光は静脈内投与では 30 分後に、経口投与でも 1 時間後には鮮明に認められ、16 時間後も変化がみられなかつた。本剤も他の Tetracycline 系薬剤と同様に骨沈着は無視できない。

5) 心筋、脳脊髄神経系では終始特異蛍光が認められないので、かかる部位への本剤の移行は微量と考える。

6) 本剤の排泄は糸球体濾過、近位および遠位尿細管からの再吸収の他に肝細胞から胆汁中への排泄と、胃腺上皮細胞から分泌が示唆された。

## 発 言

紺 野 昌 俊

東大分院小児科

従来 TC 製剤に対する耐性ブドウ球菌が、ドキシサイクリンに対し、MIC で 2~4 管 (4~16 倍) の優れた感受性を示していることは、先の演者により報告されたとおりである。

しかし TC 耐性ブドウ球菌のあるものは、ブドウ球菌の保有する praphage により、耐性が導入され、導入されたブドウ球菌はすべて従来 TC 剤には 100mcg/ml 以上の耐性を示すこともよく知られていることである。この点、ドキシサイクリンは、従来 TC 剤とその趣きを異にし、praphage による TC 耐性因子導入の原理にやや反するものがある。

私は、praphage による TC 耐性導入実験の過程より、1 つの仮説を立て、それに対する実験を行なつた。すなわち、praphage による TC 耐性の transductant を得るには、praphage 導入後、TC 6.25mcg/ml の含有培地で transductant を recipient の菌から選別す

る。この transductant の選別は理論的には、TC 100mcg/ml 含有培地で行なつても差し支えないのであるが、実際に praphage 導入直後の transductant は、TC 100mcg/ml 含有培地には発育しにくく、6.25mcg/ml 含有培地にはよく発育し、この培地に発育した菌を普通ブイヨンで継代培養した後、TC に対する MIC を測定すると MIC は 100mcg/ml に達するのである。つまり、praphage による TC 耐性導入は、せいぜい 6.25mcg/ml 程度のものであり、この TC 耐性導入後の transductant は、細胞膜の変異を来し、TC 剤に対する permeability を変化させるのではないかと仮定したのである。

このような仮定のもとに、種々の TC 耐性菌を集め、これを 12.5mcg/ml のドキシサイクリン含有ブイヨンで 10 分間洗滌した後、さらに TC 剤とドキシサイクリンに対する MIC を測定した。

この実験の繰り返しの中で、TC 100mcg/ml の耐性の praphage を有する株で、洗滌後、TC に対する MIC が 12.5mcg/ml に低下する株を 1 株見出した。ついでこの株の praphage をとり出し、TC 感性株に導入を試み、その TC 耐性となつた transductant について、同様の実験を試みたが、この transductant は全株、ドキシサイクリンで洗滌後は TC 耐性は低下した。しかし、先の自然界に属する TC 100mcg/ml 耐性を有する菌株で、ドキシサイクリン洗滌後も TC 耐性が低下しなかつた株でも、その praphage をとり出し、TC 耐性を導入し、その transductant についてドキシサイクリン洗滌後の TC に対する MIC を測定した成績では、TC 耐性が低下するものもあり、不変のものもあり、その間には、今のところ、一定の法則は得られていない。

この実験は、現在進行中のもので結論は得られていないが、ドキシサイクリンがブドウ球菌の TC 耐性因子の解明に役立つのではないかと考えて報告した。

〔追加〕 山作房之輔 (新大木下内科)

リケッチャ症 (恙虫病)

患者は 35 才、男子、患者血清の免疫蛍光抗体価の推移により Gilliam 型 *R. orientalis* 感染と思われる。第 5 病日に初診、発熱 38.2°C、刺口は左頸部、所属リンパ節の腫脹、圧痛を伴つた。Doxycycline は初日 200mg、以後 100mg、計 7 日間、800mg を与え、順調に下熱、治癒し、治療終了後も再燃をみなかつた。恙虫病に従来の TC 剤を同量、同期間与えた際には極めて高率に再燃している。

*R. orientalis* 加藤株を腹腔内接種した 1 群 10 匹のマウスに 5 日目から 4 日間、種々の量の DOTC および DMCT を経口投与して生存日数をみた。DOTC 5mg 群

は全例、0.5mg 群は 10 匹中 6 匹、0.05mg 群は 1 匹生存したが、DMCT 群は 5mg 群が 8 匹生存しただけで、0.5 及び 0.05mg 群は全例 16 日目までに死亡し、無治療対照群と変わらず、DOTC の抗リケッチャ作用は従来の TC に比較して数倍強力であることを認めた。

〔追加〕 深谷 一太 (東大医科研内科)

Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup> による不活化。

CaCl<sub>2</sub>、MgSO<sub>4</sub> 溶液中における TC 系諸剤の金属イオンによる不活化をみると、DOTC では両イオンによる不活化を、TC 系諸剤中もつともうけにくいことが示された。

〔追加〕 市橋 治雄 (東大分院小児科)

肋膜炎を併発したマイコプラズマ肺炎に Doxycycline が著効を奏した 1 例を追加する。

患児は 5 才の男児で高熱と激しい咳嗽、呼吸困難を主訴とし、胸水から PPLO 培地で *Mycoplasma pneumoniae* を純培養状に検出し、その赤血球寒凝集反応が 2,048 倍の高価を示した。

使用量は初回 2mg/kg/day、2 日目から 1mg/kg/day で、使用翌日から下熱しはじめ、呼吸困難が消失し、胸部理学的所見の著しい改善がみられた。

〔追加〕 石引 久弥 (慶大外科)

医師 4 名を含む自験消化器障害 5 例を追加した。共に食前、少量の水で服用した例であつた。症状は内服後 1 時間以内に悪心、嘔吐、心窩部痛、軟便、下痢が認められ、一過性であつた。臨床使用に当つてはコップ 1 杯程度の水で服用すると食前でも消化器障害は認められなかつた。

〔追加〕 葉田野 博 (東北大眼科)

DOTC の点眼による家兎の角膜の浸透につき教室の針生、佐々木の成績を報告する。

家兎に 10% の OTC および 1% の DOTC の水溶液を 5 分おき 5 回点眼し、30 分後に眼球を摘出し、蛍光顕微鏡で角膜の浸透を観察した。OTC の場合は、角膜の上皮のみに浸透し、角膜の実質内に全くみられない。しかし DOTC の場合は角膜上皮、実質のみならず前房水、虹彩にまで及び、角膜への浸透がかなり良好で、これは他の TC 系と異なり脂溶性が高いということが起因していると考えられ、本剤の点眼は角膜感染症などに、かなりの効果が期待できると思われる。

〔追加〕 西村 忠史 (大阪医大小児科)

各成績から考えても、小児においては 1 日 2~4mg/kg、初日 4mg/kg 1 回、第 2 日目以降 2mg/kg 1 回がよいように思う。

〔追加〕 大久保 滉 (関西医大内科)

内科疾患に対する用法用量としては、初日 200mg、

次の日から 100mg で一般には充分であろうと思う。ただし重症度や起炎菌の感受性によつては、ばあいによりもう少し大量の投与を試みる必要もあろう。

〔追加〕 柴田 清人 (名市大第一外科)

200mg 初日、後、毎 24 時間後 100mg、1 回投与による成人男子 3 人の平均血中濃度を追求すると、12、36、60 時間後はそれぞれ 1.6、3.0、2.2mcg/cc で、これは病巣由来のブ菌の感受性の 70% 近くはこの範囲に入る点、また副作用の発現具合、さらに外科領域に於ける臨床使用成績の有効率から、この投与方法、投与量が標準的なものと考えられる。ただし、グラム陰性桿菌感染 (大腸菌が主) にはもう少し大量がよからう。

〔追加〕 角田 和之 (鹿大泌尿器科)

泌尿器科領域に於いて尿路感染症の分離菌の首位を占めるグラム陰性桿菌のうち *E. coli*、*Klebsiella* の場合、1 日 100mg 投与でも高い有効率を呈した。しかし *Proteus*、*Pseudomonas*、*Para coli* の場合、普通用量 (初日 200mg、2 日目 100mg) 投与方法では 7 例中 1 例のみ有効で良い結果が得られなかつた。さらに 1 日 200mg (分 2) 投与方法を行なつたが、やはり 11 例中 2 例のみ有効で治療の困難を思わせた。健康成人 1 例に DOTC 300mg (分 3) 投与による尿中排泄では個人差があると思うが、2 相性の高い Peak、10 時間後 360mcg/ml、20 時間 210mcg/ml に達し、24 時間後の回収率は 61%。病原菌 (*Proteus*、*Pseudomonas*) の *in vitro* での MIC はほとんどみな 100mcg< であるので、*Proteus*、*Pseudomonas etc.* のグラム (-) 桿菌による尿路感染症の治療に好都合であると思う。臨床使用は 1 例であるが、*Pseudomonas* 感染 (MIC 100mcg<) 複雑性膀胱炎に対して投与前定量培養で 10<sup>6</sup></ml であつたが 1 日 300mg 投与 2 日後に定量培養 negative となり著効例を経験した。今後この用量に関して検討したいと思う。

〔追加〕 馬場 駿吉 (名市大耳鼻咽喉科)

我々は成人患者 3 例の扁桃 4 時間前に本剤 200mg 1 回経口投与し、摘出扁桃の組織内濃度を測定した。3 例 6 例の平均値は 0.7mcg/g で扁桃組織内への移行はかなり良好であり、急性上気道感染症に高い治癒率を誇る本剤の臨床効果を裏付けうるデータと考える。

また、当科領域の中耳や副鼻腔は骨組織に囲まれ局所に十分な有効濃度が保たれにくい解剖学的特殊性があり、従がつてその化学療法に当つては局所応用が有利な場合が少なくない。我々も本剤 5mg/ml の溶液を調製し、耳浴や鼻 副鼻腔への噴霧療法を行なつているが、粘膜刺激性もなく、その臨床効果も優れた成績を得ており、術後感染予防のため術創への局所撒布等にも充分使用し得ると考える。

〔追加〕 齊藤 篤 (慈大上田内科)

23才, 男性。右季肋部痛, 高热で入院。胆嚢炎の診断で開腹術を受け, 病理組織学的に慢性胆嚢炎の診断を受けた。術前, 術中の胆汁培養では *Klebsiella pneumoniae* を検出, 感受性の良好な AB-PC, KM の併用療法を行なったが効果なく, Doxycycline 1日 200mg を追加併用すると翌日から分利性解熱, その他自・他覚所見の改善が認められた。その後 Doxycycline のみの投与でも症状の増悪はみられなかつた。

投与日数 35 日間, 総量 6.5g。副作用はとくに認むべきものはなかつた。

なお, Doxycycline に対する起炎菌の感受性は 25 mcg/ml であるのに, 本剤 200mg 連続投与時の患者血中濃度は 1~3mcg/ml に過ぎなかつた。胆汁内濃度はゾンデ挿入により悪寒, 戦慄を伴う高熱をみるために施行不能であつた。

以上, 起炎菌に好感受性を示した KM, AB-PC, NA では, 臨床効果がみられなかつたのに, 比較的感受性の鈍な Doxycycline の投与で著効を呈した症例を追加した。

〔追加〕 松本 慶蔵 (東北大中村内科)

1日隔日法 100mg 投与で喀痰性状, 量等を control しうる。対象は慢性呼吸器 (慢性気管支炎, 気管支, 気管支稍炎) である。

### シンポジウム III

#### ペニメピサイクリン

(ハイドロサイクリン)

#### ペニメピサイクリン・シンポジウム

座長 中 沢 進

昭和大学医学部小児科

(Penimepicycline の紹介)

従来の TC 系製剤に比較して溶解性の高い TC の piperazine 誘導体 4'-(beta-hydroxyethyl)-diethylenediaminomethyl-tetracycline 1 mol と Phenoxy-methyl PC (PC-V) 1mol づつの酸, 塩基結合の新抗生剤, Penimepicycline (以下 PMC と略記) には筋注用と内服用の2つが臨床的に使用され, この名称は WHO で国際一般的名称として登録されたものであり, 市販名は Hydrocycilin で既にイタリー, フランス等で臨床的に使用されているが, 本邦においては検討されていなかつたので今回の新薬シンポジウムの1材料として取り上げられるようになったわけである。

本剤の特長とするところは水に対する溶解性が高いた

めに (1,428mg/ml) 従来の TC 系製剤に比較して注射時の局所組織に及ぼす損傷が少く, 注射, 内服いずれによつても生体諸臓器によく移行する点と, TC と PC の併用による抗菌性の拡大, ある種の菌属, 特にブドウ球菌に対する抗菌性の強化のみられる点であり, 各種の急性呼吸器感染症に使用して優秀な治療効果のある報告がみられる。

今回本邦の 19 機関において調査された諸成績を中心としてシンポジウムの形式で報告されるようになった。

(報告成果のまとめ)

今回の PMC に関する検討は本剤を 1Compound として取扱つたものであるが各科領域の成績を総括すると以下の如き成績となつた。

1) 最近分離したコアグラゼ, 陽性ブ菌に対する抗菌性は PMC, PC-V, TC-HCl を比較した場合 PMC が最も強かつた。この種傾向は A 群溶連菌に対しても認められた。

2) 筋注後は早期に血中濃度は上昇し, 7時間目まで測定可能な含有量が持続した。また筋注後の諸臓器内濃度は腎→血液→肺→心→脾→肝の順であり, 内服によつてもよく吸収された。

3) 経口, 筋注後の家兎眼内移行は PC, TC 使用時に比較して良好であつた。

4) 家兎筋肉, 皮下, 皮内注射時の局処所見を TC-HCl, OTC, pyrrolidinomethyl TC と比較した結果, 本剤による組織障害所見が最も少いことを肉眼的, 組織学的所見から認めることが出来た。

5) 臨床成績を総括してみると以下の如き結果でブ菌感染症の各種に対して明かな治療効果がみられた。

	(内服群)	(有効率)
治療群	109 例	80.8%
予防群	41	100.0%
(筋注群)		
治療群	223 例	81.6%
予防群	9	100.0%
症例数 計 382 例		

1日の使用量は内服, 筋注いずれも成人で 0.5~1.0g 間が多く (小児では約半量), 最長使用期間は 21 日であつた。

6) ブ菌症例, 重症感染症, 例えば敗血症, 心内膜炎, 肺炎, 腹部の各種炎症性疾患並びに肺 Mycoplasma 症等に有効であつた点が治療成績上印象的であつた。

7) 副作用としては内服群では 150 例中 8 例に胃部不快感, 食欲不振, 悪心が筋注時の 282 例中 1 例に注射局処の発赤, 腫脹をみたにすぎなかつた。

## 抗 菌 力

中 沢 昭 三  
京都薬科大学微生物学

抗菌力関係アンケート (13 施設) および私どもの教室の成績を中心に報告する。

## 1. 抗菌スペクトラム

ペニメピサイクリン (PMC) の示す抗菌スペクトラムはその分子内に含まれるペニシリン V (PC-V) とテトラサイクリン (TC) 2つの抗生物質の示す範囲に有効でその抗菌力は PC-V と TC の中間的値を示すが昭和大学薬学部微生物学教室での成績では、2, 3の菌種に協力的作用のみられるものがあつた。

## 2. 臨床分離細菌の感受性

## a) ブドウ球菌

7 研究機関約 400 株の感受性分布を PC-V および TC と比較するととくに注目すべきことは 100mcg/ml 以上の耐性菌株の分布は PMC が最も少なく、また TC の感受性分布の山が PMC に於いて約 2 倍ずれ感受性の増強化が認められている。

## b) 大腸菌

ブドウ球菌の如き特徴は認められず PMC と TC の中間的な値が認められた。

## c) その他の細菌

PMC はレンサ球菌、肺炎球菌、ジフテリア菌などに良い感受性が認められた。

## 3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

ブドウ球菌に対する *in vitro* 感受性に対して pH, 人血清蛋白, 接種菌量の影響など検討した結果, pH については PC-V と同様に酸性側で抗菌力の増強が見られ, 人血清蛋白では TC に良く似た抗菌力の変動, 接種菌量では PC-V と TC の中間的傾向が認められた。

## 4. 抗菌作用の型式

ブドウ球菌の増殖曲線に及ぼす PMC, PC-V, TC を調べたところ標準株 *Staph. aureus* 209-P および TC 耐性株に対しては PMC は PC-V の 2 倍濃度で PC-V と同程度の対数期の抑制作用が, また PC-V 耐性株に対しては TC の 2 倍濃度で TC と同程度の誘導期の延長, 対数期の抑制が認められた。

## 5. マウス実験的感染症に対する効果

## a) マウス腎中のブドウ球菌生菌数に及ぼす影響

マウスにブドウ球菌を静注し, 各薬剤を 4 日間経口投与し 5 日目に断頭し腎内菌数を調べた結果, PMC 投与群が PC-V および TC 投与群に比しわずかに優れた効果が認められた。

## b) マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する効果

マウスに 30 LD<sub>50</sub> のブドウ球菌を腹腔内に接種し 1 時間後に 1 回各薬剤を経口投与し 7 日間観察した結果は PMC は PC-V の 2 倍濃度で PC-V と同程度の延命効果が認められた。

## 吸 収・排 泄

張 南 薫  
昭和大学産婦人科学教室

ペニメピサイクリン (以下, PMC) の吸収と排泄につき, 各研究者より提供された成績と私自身の成績を総括し, 次の如き結果を得た。

1. PC-V, TC-HCl, PMC 各 30mg/kg を家兎に筋注した場合の血清中抗菌価をブドウ球菌 209 P 株を検定菌とする希釈法で検討したところ, PC-V, PMC の吸収は速く 15 分でピークに達し, PC が最も高く, PMC はこれより僅かに低く, TC は吸収がおそい。PC の抗菌価は速やかに減少し, PMC は TC と PC の中間的抗菌価の持続を示した。

2. PC-G, TC-HCl, PMC 各 50mg/kg を家兎に筋注した場合の血清中抗菌価を溶連菌 Cook 株を検定菌とする重層法により阻止帯長を比較すると, 希釈法と同じく, ピークは 15 分目にあり, PC-G が最も高く, PMC はこれよりやや低く, 持続は PMC, TC-HCl とほぼ同じ程度であつた。

3. 血中濃度。筋注後のピークは 15~30 分目にあり, 学童 250mg 筋注後で, 10.5mcg/ml, 成人 250mg 筋注後では 6.4mcg/ml という値が得られ, 8 時間まで抗菌力が証明された。内服では, 500mg 経口投与後 2 時間目に 1.50mcg/ml のピークが得られ, 12 時間目に 0.392mcg/ml であつた。

4. 12 時間毎筋注後の血中濃度の消長は, 安定で, 1 時間目の血中濃度の高さはほぼ一定であり, 12 時間目に測定不能となる。

5. 尿中排泄。250mg 筋注後の尿中排泄は, 速やかで, 6 時間以内に 77.6%, 24 時間内に 84.62% が尿中より回収され, 経口投与後 24 時間以内の尿中排泄率は 11.68% であつた。

6. 臓器内濃度。ラットに PMC 50mg/kg 筋注後の各臓器内濃度は, 15 分, 1 時間, 4 時間とも腎, 血清, 肺, 心, 脾, 肝の順に高く, 血中濃度, 尿中排泄率の成績と一致する。

7. 母乳中濃度。PMC 250mg 筋注後の母乳中移行は, 2 時間目に Peak があり, 血中濃度の 1/4 程度であり, 以後, 時間の経過と共に減少する。

8. 胎盤, 胎児への移行。分娩時に妊婦に PMC を筋注すると, 10 分目から胎児循環血中に移行が認められ,

母体血中濃度の 30~70% の移行濃度が証明された。

## 臨 床

### 内 科 領 域

藤 森 一 平

川崎市立病院内科医長，慶大内科講師

協力諸機関のデータを集計して，ペニメピサイクリンの内科領域の臨床成績を報告する。症例は咽頭炎 15 例，扁桃炎 10 例，気管支炎 10 例，気管支拡張症 7 例，細菌性肺炎 15 例，肺化膿症 8 例，膿胸 2 例の計 67 例の呼吸器感染症と敗血症 4 例，細菌性心内膜炎 1 例，胆道感染症 20 例，尿路感染症 11 例で，総計 103 例である。

疾患別の治療効果は呼吸器感染症 67 例では著効 20 例，有効 37 例，やや有効 5 例，無効 5 例で，著効・有効率は 85.0% であった。また敗血症 4 例では著効 1 例，有効 3 例，細菌性心内膜炎 1 例では有効 1 例，胆道感染症 20 例では著効 5 例，有効 10 例，やや有効 2 例，無効 3 例で著効・有効率は 75% であった。また尿路感染症 11 例では著効 3 例，有効 5 例，やや有効 2 例，無効 1 例で，著効・有効率は 72.7% であった。

検出菌別の治療効果はブドウ球菌感染症 30 例では著効 14 例，有効 14 例，やや有効 2 例，著効・有効率は 90.3% に及んでいる。いつぼうグラム陰性桿菌感染症 18 例についてみると，著効 4 例，有効 6 例，やや有効 3 例，無効 5 例で，著効・有効率は 55.5% であった。なお，グラム陰性桿菌としては大部分が大腸菌であった。

すなわち，扁桃炎，気管支炎などの Minor Infection はもちろん，細菌性肺炎，肺化膿症などの重症呼吸器感染症及び敗血症，細菌性心内膜炎などの重症感染症にもよい成績を示した。

投与方法は経口投与が 25 例，筋注が 78 例であった。78 例の筋注群で著効・有効を示した 63 例についてみると，扁桃炎，気管支炎などの Minor Infection では平均投与回数は 4~5 日で，1 日の平均投与量は 500~750 mg であった。その他の疾患では平均投与日数は 10~14 日で，1 日平均投与量は 556~857 mg であった。細菌性心内膜炎 1 例では投与日数は 14 日で，1 日平均投与量は 1,400 mg であった。また 1 日の投与量について 500 mg 1 日 2 回筋注例 42 例と 250 mg 1 日 2 回筋注例 27 例について著効・有効率を比較すると，前者では 42 例中 36 例 85.7%，後者では 27 例中 20 例，74% で前者のほうがややよい成績であった。経口投与は主に扁桃炎，気管支炎の 25 例であるが，投与期間は 4~8 日間，1 日平均投与量は 1,000~1,500 mg であった。

以上，内科領域の各種感染症 103 例に対するペニメピサイクリンの治療成績は呼吸器感染症 67 例では著効・有効率は 57 例 85.0%，その他の重症感染症では 72.7%~75.0% であった。検出菌別にみるとブドウ球菌感染症 30 例では著効・有効率は 28 例 90.3%，大腸菌を主とするグラム陰性桿菌感染症 18 例では著効・有効率は 10 例，55.5% であった。投与方法は筋注で著効・有効を示すものは Minor Infection では 1 日 500~750 mg，4~5 日間投与であるが，重症感染症では 1 日 556~1,400 mg，10~14 日間投与であった。初回投与量は 1 日 500 mg 2 回筋注投与が 250 mg 2 回筋注投与よりややよい成績を示した。経口投与では Minor Infection で 1 日 500~750 mg，4~5 日の投与でよい成績を示した。なお特記すべき副作用はなかつた。

### 研究協力機関

大津日赤病院内科

東京警察病院内科

東京都立駒込病院内科

東京慈恵会医科大学上田内科

川崎市立病院内科

(順不同)

## 臨 床

### 外 科 領 域

山 田 文 夫

大阪市立大学医学部産婦人科学教室

(主任 藤森教授)

外科，産婦人科の 4 機関よりの 94 例につき本剤の臨床成績その他の集計考察を行なった。

### (1) 感染予防について

最も基準的な投与方法は経口 1 回 250 mg，1 日 4 回 (1 日総量計 1,000 mg)，筋注 1 回 250 mg，1 日 2 回 (1 日総量計 500 mg)，あるいは 1 回 500 mg，1 日 2 回 (1 日総量計 1,000 mg) で投与日数は 4.2~9.5 日であった。対象症例は 37 例，主として婦人科手術例で，この内には感染の機会のすくない子宮頸癌根治手術例 11 例を含んでいる。発熱，自覚症状を目標とした効果判定では 37 例全例 (100%) が有効と考えられた。副作用は軽度の悪心，嘔吐 1 例をみたのみで，各種肝，腎機能検査，一般血液検査とも異常を来さなかつた。この結果よりペニメピサイクリンは外科領域での感染予防に有効な薬剤と考えられる。

### (2) 感染治療について

最も基準的な投与方法は経口 1 回 250 mg，1 日 4 回 (1 日総量計 1,000 mg)，筋注 1 回 250 mg，1 日 2 回または 1 回 500 mg，1 日 1 回 (1 日総量計 500 mg) で投与日数は 4.6~5.2 日であった。対象症例は外科，産婦人

科の手術、非手術各種感染症例 62 例である。発熱、炎症症状、白血球数の消長などを目標として効果をみるに 62 例中 45 例 (77.4%) が有効であった。また症状消退傾向発現日数をみるに 79.2% が 3 日以内であった。副作用はないものが 91.9% で、発疹 2 例、悪心嘔吐 2 例、心窩部不快感 1 例をみた。しかし副症状の発現したものでも効果が認められた。

以上の結果よりペニメピサイクリンは有効率が比較的高く、重篤な副作用もすくなく、使用するにたる薬剤と考えられる。なお経口、筋注の両法を適宜組合せる方式はさらに有効と考えられる。

次に原因菌種をみるに多種多様であるが、*Staphylococ.* 15 例中 11 例に有効、*E. coli* 9 例中 8 例に有効であったが、この事実は本剤が幅広い抗菌性を持つことを示すものと考えられる。またディスクによる感受性試験によれば PC-G および TC に耐性の菌はそれぞれ 50% 存在したが、PC-G・TC 両者耐性菌の 7 例中 6 例に有効であった。本剤の分子構造をみるに PC-G 及び TC の結合した形をなしておるが、上述の成績よりみて PC-G 及び TC 単独としてでなく新しい Compound として作用するものと考えられ bacteriocidal な作用をもつ PC-G と bacteriostatic な作用をもつ TC の両性質をかね、ひろい抗菌スペクトラムをもつすぐれた薬剤といえよう。

## 発 言

ペニメピサイクリンの薬理学的検討

(注射局所所見)

小 松 信 彦

昭和大学薬学部

一般にテトラサイクリン系抗生物質は、筋肉注射をすると、注射局所の疼痛、発赤、腫脹、硬結などの副作用をおこすことが臨床上悩みのたねであった。ペニメピサイクリンは水にきわめて易溶性であり、吸収も速やかで、筋肉注射できることを特徴とする、broad-spectrum antibiotic (ハイドロキシエチル-ジエチレンジアミノメチルテトラサイクリンとフェノキシメチルペニシリンの等モル結合体) である。そこで筋肉注射した場合に、注射局所は具体的にどうなっているかを実験的に調べた結果を報告したいと思う。

実験方法はウサギの背部筋肉内にテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ピロリジノメチルテトラサイクリンおよびペニメピサイクリンの 4 種の抗生物質をそれぞれ注射して、24 時間後にメスで注射部位を切開し、そこに生じた変化を肉眼的ならびに組織学的に比較した。

### 1) テトラサイクリン筋注の場合

テトラサイクリン塩酸塩の 5% 液 0.5ml、すなわち 25mg を注射した局所は、注射部位を中心としてテトラサイクリン塩基が析出沈着して黄色を呈し、廻りの筋肉組織には出血壊死が著明であった。組織標本では筋線維の著しい萎縮、断裂、空胞化、核の消失と広汎な出血巣が認められた。炎症反応も著明で、円形細胞の浸潤や喰食球が観察された。

### 2) オキシテトラサイクリン

オキシテトラサイクリン 25mg を筋注した場合は、テトラサイクリンと同程度かあるいはやや軽度の薬剤の沈着と出血壊死がみられた。組織学的にも筋線維の萎縮、断裂、空胞化、核融解が認められ、炎症反応も強度であった。

### 3) ピロリジノメチルテトラサイクリン

30mg を筋注した場合、薬剤の析出は認められなかったが、注射部位の出血は肉眼にも明らかに認められた。組織学的には筋線維の変性像がテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンにくらべると軽度で、細胞浸潤も比較的軽度であった。

### 4) ペニメピサイクリン

ペニメピサイクリン 50mg を注射した場合、局所出血はないか、あつても極めて軽度で、薬剤はよく吸収されて局所沈着は認められない。組織学的にも筋線維の変性はきわめて軽微で、細胞浸潤も少ない。

以上 4 種の抗生物質の組織障害度を総合判定するとテトラサイクリンが卍、オキシテトラサイクリンが卍、ピロリジノメチルテトラサイクリンが十、ペニメピサイクリンが土の結果で、ペニメピサイクリンがもつとも注射局所の反応が軽微であった。

## 発 言

大 石 正 夫

新潟大眼科

1) 眼内移行：実験はすべて白色成熟家兎を用いた。125mg 経口投与して 4 時間後の眼組織内濃度を測定するに、外眼筋、球結膜等前眼部組織に高濃度が移行するが、網脈絡膜の眼内部にも相当量の移行を認めた。100mg 筋注 2 時間後では、前眼部、眼内部組織への移行が良好である。経口と筋注では、筋注時のほうが多少とも高濃度である。次に局所投与では、0.5% 液点眼 1 時間後で前眼部組織に僅か移行するのみである。結膜下注射によれば、前眼部組織はもちろん眼内部組織へも、全身投与時を上まわる高濃度が移行することが分かる。

2) 眼障害度：家兎眼に局所投与した際の眼障害度を調べた。0.5% 液点眼では結膜に多少の充血と分泌がみられたが、角膜には異常がない。結膜下注射によれば軽

度の角膜周擁充血をみたものもあるが、角膜障害はない。従がつて本剤の眼局所投与による眼の障害は殆んどないといつてよい。

3) 臨床成績：筋注症例は 15 例ある。*Staph. aur.* による外麦粒腫 8 例には本剤 1 回 0.5g, 1 日 1~2 回筋注により, 4~5 日間総量 1.25~2.5g 投与で 6 例に有効であつた。内麦粒腫 2 例は 1 例有効, 1 例やや効の成績である。慢性涙囊炎の 2 例には 0.5% 液の涙道洗滌を併用して 5 日間 2.5g 筋注により効果をみた。角膜潰瘍 2 例には 0.5% 液点眼に本剤筋注を行ない, 5~7 日間 2.5~4.5g 筋注で全例有効に作用した。眼窩膿瘍の 1 例には 1 回 0.5g 1 日 2 回筋注し 4 日間 4g で著効を認めた。筋注症例における有効例は 12 例で, 有効率 80% である。

副作用として 4 例に注射痛を訴えたが, 硬結, 発赤はなかつた。

経口投与症例は 20 例である。外麦粒腫は 9 例で, 1 回 250mg 1 日 4 回内服で 3~7 日, 計 2.5~7g 投与により 6 例に有効であつた。内麦粒腫 4 例には 5~7 日, 5~7g 内服して 2 例に有効に作用した。眼瞼膿瘍 3 例には 1 日 1~2g, 4 回分服により 7~12 日, 10~14g で 2 例有効, 1 例やや効の成績であつた。急性涙囊炎の 1 例には 7 日 7g 内服で, 効果がみられた。角膜潰瘍の 2 例には 0.5% 液点眼を併用して本剤 1 日 1g, 4 回分服により 2 例とも有効に作用した。化膿性虹彩毛様体炎の 1 例は外傷後前房濁濁, 前房蓋膿を認めたものである。本剤の点眼, 結膜下注射を併用して 1 日 1g 4 回分服するに, 4 日目前房蓋膿は消失, 7 日までに前房濁濁も消失して有効であつた。以上有効例は 15 例, 有効率 75% である。

副作用として 4 例に胃腸障害を訴えたが, 投薬を中止するほどではなかつた。

眼手術後の術後感染予防の症例は 13 例で, 1 回 250mg 1 日 4 回内服, 5 日間 5g 投与で全例術後感染防止に有効であつた。

副作用として 1 例に胃部不快感を認めたが, その他忌むべき副作用は全くみられなかつた。

## 発 言

中 島 邦 夫  
大阪市立桃山病院

ペニメピサイクリンを猩紅熱患者に使用し顕著な効果を得た。症例は 14 例で 1~10 才の小児であり, 発熱, 発疹, 咽頭充血等の典型的な臨床症状のほか, 咽頭培養により A 群溶連菌を証明し得た者である。なお薬剤効果判定のため, 毎日, 咽頭より溶連菌の培養を試みた。

ペニメピサイクリンの投与方法は全例経口投与で, 20~25mg/kg を, 原則として 7 日間, 一部に 5 日間内服せしめた。投与時期としては, 入院当初より使用した例と, 入院時に他の抗生剤を投与後, その効果が無効であつたため, 本剤に切り変えた症例とがある。

その結果, 14 例中 13 例が菌陰性となり, 臨床的には 14 例全部がすべて有効であつた。

なお, 副作用として顕著なものはみられなかつた。次に症例を 2 例紹介する。

第 1 例は A 群 12 型による猩紅熱で, 入院後, ノボビオシンを投与したにもかかわらず, 毎日連続的に咽頭溶連菌の培養成績は陽性であり, 咽頭充血も著明であつたが, ペニメピサイクリン投与により直ちに溶連菌は陰性となり, 咽頭充血も消失し, 全治退院した例である。

第 2 例も A 群 12 型による感染例であるが, 最初エリスロマイシン投与後も咽頭溶連菌は陽性で咽頭も充血していたが, ペニメピサイクリン投与により菌陰性となり, 咽頭充血も消失し全治退院した症例である。

次に猩紅熱患者の咽頭より分離した A 群溶連菌 219 株の薬剤感受性を測定したが, ペニメピサイクリンの最低発育阻止濃度は, 0.0063mcg/ml が 1 株, 0.0125mcg/ml が 80 株, 0.025mcg/ml のもの 137 株, 0.05mcg/ml が 1 株であり, A 群の型による差は特に見られず, またテトラサイクリン耐性株も, すべて低濃度で発育を阻止された。なお, 上記の症例 2 例は, いずれもテトラサイクリン耐性の A 群 12 型であつた。

## 発 言

尿路感染症に対する Penimepicyclin (PMC) の応用

石 神 襄 次  
神戸大学泌尿器科

注射用, 経口用 Penimepicyclin (以下 PMC) を急性腎盂腎炎 4 例, 慢性腎盂腎炎 2 例, 急性膀胱炎 14 例, 慢性膀胱炎 3 例, 淋菌性尿道炎 5 例, 急性副睾丸炎 2 例に使用し, 著効 20 例, 有効 2 例, 無効 8 例, 有効率 73.3% の成績を得た。

PMC の特徴として, 有効率 73.3% のなかには自覚症状, 菌消失を認めた著効例が大部分を占めた。また淋菌に対しては卓越した治療効果を示したことがあげられる。

## 発 言

市 橋 治 雄  
東京大学分院小児科

小児気道感染症に対する PMC の治療効果について。

4 機関の成績をとりまとめて報告する。

まず、この成績で特徴のあることは、従来の Tetracycline 適応症であるマイコプラズマ肺炎と、Penicillin 適応症である溶連菌感染症、すなわち猩紅熱のすべてに有効の成績を示したことである。なお、この猩紅熱の症例はすべて桃山病院の例を借用させていただき、これらの詳細はあとに中島先生が発表されるはずである。1日使用量は筋注剤では 125~250mg を1日1回または2回、経口投与は 20~30mg/kg を分回服用させる。

以下、気管支肺炎、急性気管支炎、急性扁桃炎、咽頭炎など合計 103 例中 86 例 (83.5%) に有効な臨床経過を認めた。主として座長の中沢先生からの症例で、咽頭からコアグラゼ陽性菌を多数証明された例をみると、20 例中 16 例 (80%) が有効で、その多くは Disk で PC および TC 耐性菌が含まれていたことは、いさお注目してよからう。

副作用として、筋注 73 例中 21 例以上に局所疼痛を訴えたが、従来の TC 注射剤にみられたような局所の発赤や硬結はまだ1例もみられていない。また、経口投与例にも認むべき副作用は証明されない。

次に、これも中沢先生の例であるが、発疹をともなつたマイコプラズマ肺炎の1例をおめにかける。患児は高熱と咳嗽を主訴として来院し、胸部の理学的所見および X 線像から肺炎と診断され、血清の赤血球寒冷凝集反応が 1.024 倍の高い値を示していた。PMC 250mg を1日2回筋注したところ、その翌日から下熱傾向が生じ、2日後には平熱となり、咳嗽、胸部所見の著しい改善がみられた。PMC 使用後約2週間の X 線像をみると、肺の陰影がほとんど消失している。

〔追加〕 生 亀 芳 雄 (関東通信病院泌尿器科)  
10 数例に使用した印象は次のようである。

- 1) 急性の単純な感染症には有効である。
- 2) 尿通過障害をともなう複雑な感染症には従来の抗生物質と同様、これのみで治療させるのは難かしいと思う。
- 3) 術後腎盂腎炎 (大腸菌に起因) の1例に劇的な効果があつた。
- 4) 副作用は1例に胃腸障害がみられた。また使用前後の血液、血液化学所見に異常な変動はみられなかつた。

〔追加〕 柴 田 清 人 (名市大第一外科)

菌性の急性感染症に使用して 70~75% の臨床成績を得ている。症例を選んで使用すべきであることは当然であろう。

なお、急性胆嚢炎 (胆石) に 0.5g 筋注 (1日1回) 3回により、比較的良好な成績を得ており、この胆嚢中の

大腸菌感受性が TC のそれを上廻っていたものがあつた1例も興味あることである。

〔追加〕 鈴木 豊 明 (東京警察病院)

1) 臨床的効果については藤森先生の報告で充分つきていると思うが、臨床的に使用してみるべき抗生剤と考える。

2) 本剤は水の溶解性がよいことから、ネブライザーによる吸入、または体腔中に直接注入する方法も目下検討中である。

〔追加〕 藤 森 速 水 (大阪市大産婦人科)

PMC の化学構造から考えて、bacteriocidal な作用をもつ PC と bacteriostatic な作用をもつ TC の結合した型を有しており、生体内でどのように作用するかが興味がある。

只今の多くのご発表から、臨床的に有効であり、1つの Compound としての薬剤と考えられ、新しい薬剤として期待される。

## シンポジウム IV

### ジ ョ サ マ イ シ ン

ジ ョ サ マ イ シ ン ・ シ ン ポ ジ ウ ム

座 長 福 島 孝 吉  
横 浜 市 立 大 学 第 一 内 科

### 緒 言

ジヨサマイシンは、予研の梅沢浜夫博士と山之内製薬株式会社との共同研究により発見された新マクロライド抗生剤である。放線菌 *Streptomyces narbonensis* varietus *josamyceticus* によつて産生される。ジヨサマイシンは容易に結晶 (白色針状) として得られ、純粋、安定であり、効力が一定している。感染防禦効果は、最も重要視したスクリーニング規準であつて、マウスのブドー球菌による皮下膿瘍に強い感染防禦効果を示す。急性毒性は極めて低い。理化学的性状を表示する。本シンポジウムのために貴重な資料を送付された各施設に対して、御協力に深謝する。

### 結 語

ブドー球菌のマクロライド耐性の 90~95% が inducible resistant であるが、ジヨサマイシンは、マクロライド耐性を induce することがない利点がある。連鎖球菌ではもちろん、ブドー球菌でもその多くの菌株の最低阻止濃度を凌駕する最高血中濃度が、常用量で得られている。なお、生体内の感染防禦効果は、血中濃度や試験管内抗菌力のみでは解明できない場合があり、最も信頼し得る判定法は、感染防禦実験であるが、ジヨサマイ