

Aminobenzyl-PC の成績とほぼ同様の傾向を示している。

司 会 者 総 括

石神襄次 (神戸大学泌尿器科)

本剤は米国 Wyeth 社で開発された半合成ペニシリンで、1967 年シカゴで開かれた、第 7 回 Antimicrobial Agents & Chemotherapy において、基礎的な研究成績が報告されている以外、今日まで公表されておらず、米国でも臨床検討がなされつつある段階にある。

本邦では昨年夏以来、本日の発言者をはじめ数研究機関で基礎的、臨床的検討がなされつつあり、その成績を一括して発表されたのが本シンポジウムである。

本剤は化学構造上、Aminobenzyl penicillin に類似し、薬理学的研究のうち、安全性にかんする諸実験では、他の合成ペニシリンと同様急性毒性値は高く、経口投与の場合ほとんど問題とならず、また犬の 6 カ月慢性毒性でも特記すべき毒性は認められておらず、マウス、ラットでの胎仔実験で催奇形作用のないことが確認されている。基礎的検討においては (演者中沢)、AB-PC との比較の上で観察されたが、本剤は AB-PC と同じ広域 PC であるが、試験管内の抗菌は AB-PC より弱く、また AB-PC との間に交叉耐性が認められる。しかし、感染実験に対する効果はきわめて優秀で、AB-PC との間に MIC においてかなりの差が認められるにも拘わらず満足すべき結果をえている。このことは吸収排泄実験においても裏付けられており (演者岡本)、内服後の吸収が早く、血中濃度が高く、臓器内濃度も胆汁を除いていずれも高いことが証明された。またペニシリナーゼに対する抵抗は AB-PC より強く (中沢、追加発言者 武田)、腎毒性も少なく、障害腎よりの排泄も良好であり (追加発言者 中村)、また血清蛋白結合もほとんどない (追加発言者、斎藤)。

臨床的検討としては、内科系領域では主として気道及び尿路感染に応用し、それぞれみるべき効果を取めているが、小児科領域での効果はやや劣り、また投与量は他科領域に比しやや大量のほうが効果的である。外科、産婦人科、泌尿器科 (発言者、原) においても効果的で治療率の総括は報告のとおりである。耳鼻科領域 (三辺) ではオージオグラムによる聴力検査において、投与による悪影響は認められず、眼科領域 (今井) でも本剤の眼内移行は速やかで且つ高く、臨床的にも有効であった。副作用 (斎藤) としてはペニシリン反応陽性者に発疹の発生をみとめ、また他の半合成ペニシリンとの間に共通抗原の存在が確認された。

シンポジウム II

ミノサイクリン

司会 柴田清人 (名市大外科)

抗 菌 力

桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

A) *in vitro* 抗菌作用

1. 抗菌スペクトル: MINO の抗菌スペクトルは本質的には他の TC 誘導体と同じである。感性菌に対する MIC は、グラム (+) 菌では TC よりやや小さい傾向があるが、グラム (-) 菌では TC とほとんど同じである。

2. 主要菌群の MINO 感受性分布: 黄ブ菌患者分離株の MINO 感受性は 12.5 mcg/ml で大部分 1.56~0.78 mcg/ml にあり、他の TC 剤に高耐性の菌も MINO には感性であつた。また TC に 50 mcg/ml 以上の高耐性の溶レン菌も MINO 6.25~12.5 mcg/ml で増殖を阻止された。

これに反して、大腸菌、シゲラ、クレブシエラ、プロテウスなどのグラム (-) 桿菌群に対しては、ほとんど TC と同じ感受性分布を示し、TC 耐性菌は MINO にも耐性であつた。

3. 各種要因による MIC の変動: 培地 pH が酸性側になるとやや MIC は小になるが、大した差はない。接種菌量による MIC の変動もあまり大きくはない。

4. 作用機作: 黄ブ菌の培養の対数期の初期に 1~4 MIC 量のレベルの MINO を培養に添加すると、明らかな菌数減少が認められ、この薬剤の作用がこれまでの TC 剤とは異なり、かなり殺菌的であることが特徴と考えられた (中沢 (京都薬大) による)。

B) *in vivo* 抗菌作用

中沢ら (京都薬大) によると、黄ブ菌 Newman 株の静脈内感染マウスに MINO あるいは TC を経口投与したばあい、MINO は明らかに TC よりも高い治効を示した。つぎに TC 感受性が >100 mcg/ml である黄ブ菌 No. 38 株を静脈内感染したマウスに TC を経口投与してもまったく治効は認められなかつたが、MINO は明らかな治効を示した。

また、大腸菌 NIH 株の腹腔内感染については、MINO と TC の経口投与による治効にはあまり大きな差はなかつたが、MINO がやや高い効果を示した。

薬 理

中塚正行・荒谷春恵
広島大学医学部薬理学教室

Minocyclin の薬理作用を、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性および一般薬理作用について以下の成績を得た。

1) マウスおよびラットの雌、雄性に経口、皮下、腹腔内および静脈内適用時の LD_{50} は、経口投与群では 2,000 mg/kg 前後および腹腔あるいは静脈内適用群では 200~400 mg/kg であった。その際の一般症状には一過性の運動亢進および死亡例では間代性痙攣をしめした。

2) 亜急性毒性についてマウスに LD_{50} の約 1/4 およびラットに約 1/20 を 30 日間連続適用時の 50% 生存日数 (SD_{50}) は 30 日< であり、体重も対照群よりも増加するものが大部分であった。また、血液像、血清成分、肝機能 (S-GPT, S-GOT, ALP) にみとむべき変化はなかった。

3) ラットに LD_{50} の約 1/20 を 180 日間連続適用時の死亡率は経口投与群で 30% であり、 SD_{50} は 180 日< であった。体重も対照群よりも増加するものが多く、また血液像に変化なく、血中尿素窒素の上昇、S-GOT の増加をみとめた他には対照群にくらべ、血清成分、肝機能および尿所見にみとむべき所見はなかった。

4) 一般薬理作用 (心臓、腸管、血管、血圧、呼吸その他) を検討したが、作用態度は他の tetracycline 類と同一傾向であり、最少作用量は大きく、作用度の少ない抗生物質と考えられる。

〔質問〕 司会者

メマイの本態につき薬理的に何か解明の緒となるものはないか。

〔答〕 荒谷春恵 (広大薬理)

MINO の Cholinergic な作用がメマイの原因の 1 つとなるかもわからないが、その本態の解明の緒としての意義を今後検討したい。

吸収・排泄・組織内濃度

北本 治・深谷 一太
東大医科研内科

全国の各研究機関における成績を集計したものを中心として報告する。

MINO 200 mg 1 回経口投与後の血中濃度について、測定法を問わないで集計して平均値をとると、peak は 4 時間後にあり、1.96 mcg/ml を示し、24 時間後にも

0.52 mcg/ml とすぐれた持続性を示した。Half-life は 9.5 時間。

初回 200 mg 以後 12 時間毎に 100 mg ずつの臨床使用推奨量を連続投与したとき、1 分服後 2~3 時間の最高値と、服用直前の最低値をみると、著しい低下も、蓄積もみられなかった。

食餌の血中濃度におよぼす影響を cross over test にて検討すると、牛乳 1 合と同時に MINO 200 mg を投与したときは、空腹時に投与したときに比して、全体にやや低値に経過した。

尿中排泄の平均値を各研究機関の例を集計してみると、200 mg 経口投与後 12 時間までに 4.02%、24 時間までで 5.71% と従来の特効剤に比してかなり低値を示した。

ヒトの胆汁中濃度を血中濃度と対比すると、peak 値は血中濃度の 10 倍ないしそれ以上に達するという 2, 3 の報告がみられた。犬についての比較でもこれは確かめられた。

髄液中への移行を種々の症例でしらべたものをまとめると、血中濃度の約 30% 程度の移行をみとめるという良好な成績であった。

MINO 連日投与時の便中濃度は 20 mcg/g 前後で、他の抗生剤に比し比較的低値であった。

MINO 200 mg 1 回投与後 5 例について 104 時間までの尿中・便中総排泄量を測定すると、平均して尿中へ 22.8%、便中へ 3.0%、計 25.8% が回収されたに止まり、残りは不明であった。

ラット臓器内濃度の peak 値は、肝・腎・肺・脾の順で、すべて血中濃度よりも上廻っていることが、2, 3 の機関のだいたい一致した成績であった。臓器内濃度の血中濃度に対する比を、血中濃度を 1 とし、peak 値をとり、TC と比較すると、明らかに TC よりすぐれていた。

マウス臓器ホモジネート混合処理による力価の減少は TC より大で、DOTC と匹敵し、これを加味すれば、さらに臓器移行の良好性を推測しえた。

MINO の蛍光発色能は低いですが、 C^{14} ラベルの MINO を用いた米国の成績では、骨組織の Radioactivity は高く、良好な移行をみとめている。

金属イオンによる MINO の力価の低下は、Ca, Mg, Al, Fe の 4 種イオンについて検討したところでは、TC とほぼ同程度であった。

蛋白結合率および結合力を TC と比較したところ、TC に比しともにやや高率であることが知られた。

MINO は血中濃度の維持が良好であること、尿中・便中排泄が少ないこと、胆汁・髄液移行が良好なこと、動物

で臓器移行が良好であることなどの特色がみとめられたことを述べた。

臨床, 内科・小児科

塩田 憲三・三木 文雄

大阪市立大学医学部第一内科

北大真下内科, 東大医科研内科, 慶応大五味内科, 慈恵医大上田内科, 関西医大久保内科, 国立泉北病院内科, 東大分院小児科及び大阪市大塩田内科での Minocycline (以下 MINO と略す) による臨床治療成績の集計を報告する。

内科7機関に於ける MINO 投与例 89 例中, 薬剤評価のための投与対象として不適当と考えられる1例を除いた 88 例に対する MINO の効果は, 著効 29 例 32.9%, 有効 40 例 45.5%, 無効 13 例 14.8%, 判定不能 6 例 6.8% である。

呼吸器感染症 71 例中著効 21 例, 有効 32 例 (両者併せて有効率 74.7%), 無効 12 例, 判定不能 6 例であり, このうち, 肺炎, 肺化膿症併せて 26 例中, 著効 14 例 53.8%, 有効 6 例 23.1% の成績が目される。

尿路感染症は 8 例中著効 3 例, 有効 4 例で, 著効例はいずれも急性感染症である。

本剤は肝へ集中し, 高濃度に胆汁中へ排泄されるが, 胆のう炎 3 例中著効 2 例, 有効 1 例と, 胆道感染症に対する効果が期待される。

起炎菌と臨床効果の関係をみると, 呼吸器感染症の場合, 起炎菌決定が困難のため, 問題はあがるが, ブ菌による急性上気道炎 4 例中有効無効それぞれ 2 例とかんばしくない成績である。その他の疾患においては, ブ菌を含めてのグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, あるいはそれらの混合感染等, とくに起炎菌の種類により臨床効果に大きな差は認められず疾患の差による影響のほうが大である。

起炎菌の TC に対する感受性と MINO の効果との関係は, 感受性一 の 3 症例中 2 例無効, 1 例判定不能であるが, 感受性 卅, 卅, 十の 3 段階では MINO の効果との間にとくに関係は認められない。

投与量と効果の関係をみると, 初回投与量は大部分が 200 mg であり, 維持量は 1 日 200 mg 投与が 65 例と大半を占めているが, 1 日 100 mg 投与 12 例中著効 7 例, 有効 2 例と, 1 日 200 mg 投与例に比して劣らない成績であることが注目される。

小児科での投与症例は *Mycoplasma* 肺炎あるいはその疑いの 4 例のみである。体重 1 kg 当り 3.3~5.2 mg の MINO が投与され, 有効 2 例, 無効 2 例の成績である。

以上, 内科, 小児科における MINO の臨床効果は, 起炎菌の種類にはあまり関係なく, 呼吸器, 胆道, 尿路, いずれの感染症にもかなり優れた効果が認められた。とくに本剤が 1 日 1~2 回, 且つ少量投与でかなり有効な点, あるいは, 従来の TC 製剤に比して, 胆汁中への移行の良好な点よりみて, 慢性気道感染症に対する長期投与に, あるいは胆道感染症に対して, かなりの有用な薬剤となり得るものと考えられる。

〔質問〕 柴田清人

“めまい”の原因について何か考えられるか。

〔答〕 三木文雄 (大阪市大第一内科)

私自身は本剤による“めまい”は経験していないが, 集計した症例でめまいを副作用として訴えた患者は大部分が女性, ことに更年期の女性が多い点からみて, 自律神経の不安定が関係しているのではなからうか。単なる低血圧よりも, むしろ自律神経の不安定に伴う血圧の変動がめまいの原因になりやすいと考えられる。

臨床, 外科・皮膚科・口腔外科

石山 俊次・岩本 英男

日本大学石山外科

外科 60 例, 皮膚科 78 例, 口腔外科 64 例, 計 202 例中, 臨床効果判定可能な 195 例について検討を加えた。臨床効果判定に当つては, 一定の基準 (省略) を設け, それにより判定した。

疾患別臨床効果を有効率でみると, 口腔内感染では, 歯槽骨炎 15 例中 14 例 (93.3%), 顎骨々髄炎 16 例中 12 例 (75%), 顎骨々炎 10 例中 9 例 (90%), 歯周膜炎 6 例中 5 例 (83.3%), 顎下腺炎 3 例中 2 例 (66.7%), 感染性嚢胞 3 例中 3 例 (100%), 歯性上顎洞炎 2 例中 1 例 (50%), その他 (顎関節炎など) 6 例中 5 例 (83.3%) に有効で, 口腔内感染全体では, 61 例中 51 例 (83.6%) の有効率であつた。

表在性感染では, 癰, 癰及び癰腫 53 例中 45 例 (84.9%), 瘡瘍 21 例中 16 例 (72.7%), 皮下膿瘍 20 例中 15 例 (71.4%), 創感染 12 例中 10 例 (83.3%), 癰疽 8 例中 8 例 (100%), 乳腺炎 4 例中 4 例 (100%), 蜂窩織炎 4 例中 4 例 (100%), リンパ節炎 2 例中 2 例 (100%), その他 (化膿性粉瘤など) 7 例中 5 例 (71.4%) に有効で, 表在性感染全体では, 131 例中 109 例 (83.2%) の有効率を示した。その他, 骨髄炎, 胆嚢炎の各々 1 例は有効, 虫垂切除後腹膜炎 1 例は無効で, 全症例 195 例の有効率は 83.1% であつた。

また, 切開など外科的操作を施行したもの (56 例) と, 施行しなかつたもの (139 例) の有効率は, それぞれ 85.7%, 82.0% で, ほとんど両者に有意の差を認め

なかつた。

病巣より細菌の検出された 93 症例について、検出菌と臨床効果との関連をみると、その有効率は、グラム陽性菌 80 例中 62 例 (77.5%) に有効で、そのうち、*Staphylococcus* 68 例中 52 例 (76.5%)、*Streptococcus* 2 例中 2 例 (100%)、グラム陽性球菌 8 例中 7 例 (87.5%) に有効、その他グラム陽性双球菌 1 例は有効、放線菌 1 例は無効であつた。グラム陰性菌では、13 例中 9 例 (69.2%) に有効で、グラム陽性菌にやや劣り、そのうち、*E. coli* 5 例中 3 例 (60%)、*Pseudomonas* 2 例中 1 例 (50%) で、その他 *Citrobacter*、*Klebsiella*、グラム陰性球菌、グラム陰性双球菌、グラム陰性桿菌の各々 1 例はともに有効で、*Proteus* 1 例は無効であつた。

検出菌のうち、*in vitro* で TC に対する感受性を測定しえた 76 株を、TC 感性、TC 耐性に分け、各々と臨床効果との関連をみた。最小発育阻止濃度 (M. I. C.) で、12.5 mcg/ml 以上、disc 法で (-) および (+) を TC 耐性とした。TC 感性菌による感染症 42 例の有効率は 88.0% で、そのうち *Staphylococcus* では 35 例中 31 例 (88.6%)、*E. coli* 3 例中 3 例 (100%) が有効であつた。TC 耐性菌感染症 34 例の有効率は 79.4% で、TC 感性菌に比しやや劣るが、そのうち、TC 耐性の *Staphylococcus* だけについてみれば、25 例中 21 例 (84.0%) が有効で、TC 感性 *Staphylococcus* とほぼ同じ有効率であつた。しかし、TC 耐性の *E. coli* 2 例では 2 例とも無効であつた。

使用方法別では、初回 200 mg 以後 12 時間毎 100 mg づつ内服が最も多い。1 日使用量及び使用日数と臨床効果との関連をみると、1 日量 200~300 mg を 2~9 日間使用した症例に高い有効率を示した。

副作用は 24 例 (11.4%) に認められ、胃腸症状 21 例、眩暈 3 例で、その胃腸症状は使用継続を妨げるほどではなかつたが、眩暈 3 例はいつれも使用中止にて軽快した。

[追加] 皮膚科 谷奥喜平、荒田次郎 (岡山大学皮膚科)

1. 皮膚内濃度：家兎に MINO 20 mg を経口的に投与した後、その血中および皮膚内濃度を測定 (PCI 219 カップ法) した。2 羽で 1 時間値は血清 0.72, 0.80、それぞれの皮膚濃度は 0.40, 1.03 mcg/g、2 時間値は 3 羽で、血清 0.70, 0.68, 0.36、皮膚 0.90, 0.75, 0.26 mcg/g、4 時間値は 1 羽で、血清 0.32、皮膚 0.20 mcg/g であつた。次に、手術により摘出した各種のヒト皮膚材料中の MINO 濃度は次のとおりであつた。皮膚肉腫 (200 mg 内服 3 時間後) 1.56 mcg/g、色素性母斑 (200 mg 2 時間後) 0.48 mcg/g、瘢痕 (200 mg 内服 2.5 時

間後) 2.2 mcg/g、ケロイド (200 mg 内服 2 時間後) 0.28 mcg/g (この時の血清中濃度は 0.64 mcg/ml) であつた。次に 1 例の天疱瘡の水疱内液中への移行を見た。200 mg 内服 1.5 時間後、水疱内液の MINO 濃度は 0.38 mcg/ml、この時間の血中濃度は 1.24 mcg/ml であつた。

動物実験より考えて、MINO の皮膚内濃度は、血中濃度に近い値を示すようである。ヒト皮膚材料の MINO 濃度は、材料によりかなりのバラツキを示すが、だいたいの結論としては、血中濃度に近いものとしてよいようである。水疱内への移行も 1 例であるが見られる。

2. 光毒性の問題：(a) 10^{-8} M の TC, DMTC, MINO に紫外線を 1 時間 (15 cm) 照射したところ、紫外線吸収曲線で 3 剤とも同様の变化をした。照射前、照射後共に 300 m μ にピークはなかつた。

(b) TC, DMTC, MINO を経口投与 (家兎) し、皮膚内の蛍光を見たところ、DMTC の蛍光が 1 番強く見られ、TC にも蛍光が見られたが、MINO ではほとんど見られなかつた。

文献上、DMTC は紫外線照射後、300 m μ 附近にピークを有する吸収カーブを示すように変化し、他の TC ではそのようなことはないとの報告があり、この点より DMTC の光毒性が考えられている。われわれの実験条件では 3 剤とも同様の变化をした。今後適当な条件をさがしてさらに検討したい。

また、一般に光毒性の物質は光線照射により蛍光を発するということがいわれている。われわれの実験では、MINO 投与家兎の皮膚には蛍光は少なかつた。この点のみからすれば、MINO の光毒性の可能性は少ないと思われる。しかし、この点はあくまで MINO が臨床的にもう少し使われて見なければ結論は出来ない。

[追加] 口腔外科 上野 正、清水正嗣 (東京医科大学口腔外科)

Minocycline の血中濃度と唾液内濃度との関係について、および動物を用いて歯牙を中心とする硬組織への沈着についての 2 点を検討した。

最初に、健康な成人男子 3 人に Minocycline 200 mg を 1 回経口投与し、1 時間、6 時間、12 時間後の血清耳下腺唾液および混合唾液内濃度の測定を行なつた。濃度測定は、黄色ブドウ球菌 209 P 株を液体ブイヨンに 24 時間培養したものを用い、重層法で行なつた。

血中濃度は、1 時間値 2.8 mcg/ml、6 時間値 1.5 mcg/ml、12 時間値 0.9 mcg/ml であつた。いつぼう、耳下腺唾液内濃度は、1 時間値 0.32 mcg/ml、6 時間値 0.22 mcg/ml、12 時間値 0.09 mcg/ml であつた。これらを血中濃度に対比すると、それぞれ 11.4%、14.7%、10.0

%である。混合唾液の場合、6時間値 0.13 mcg/ml で、血中濃度の 8.1% であり、耳下腺唾液内濃度のほうが、混合唾液内濃度よりも高い傾向にあつた。

次に、ラットを使用して Minocycline の硬組織への沈着を蛍光顕微鏡によつて組織学的に検索した。その結果、20 mg/kg を妊娠 18 日のラットの腹腔内に注射し、後出生した子供の蛍光顕微鏡標本で、骨に沈着を示す蛍光がみられた。また、授乳期のラット母体に 20 mg/kg を 2 回腹腔内注射投与して、6 日間哺乳した後の乳児の組織標本でも、歯や骨に蛍光が認められた。

以上の組織学的検索について、Minocycline の硬組織への沈着を定量的に測定するため、歯牙硬組織構成成分の 1 代表として合成 hydroxyapatite およびヒト象牙質粉末との吸着率を検討した。その結果、Minocycline の UV Spectrum で 270 m μ ならびに 360 m μ に吸収の極大がみられ、hydroxyapatite 処理後の Spectrum では吸光度の減少を認め、これより吸着率を求めると約 64% の値であつた。同様の方法でヒト象牙質の吸着率は 85% であつた。これらの値は対照とした DMCT のそれら（各 73%、93%）よりいづれもやや低い値であつた。

臨床、産婦人科・眼科・耳鼻咽喉科・泌尿器科領域

石 神 襄 次
神戸大学泌尿器科

産婦人科 2 施設、眼科 2 施設、耳鼻咽喉科 3 施設、泌尿器科 1 施設からのデータをまとめたので報告する。

全症例を耳鼻咽喉感染、眼感染、性器感染、尿路感染の 4 つに分け Minocycline の臨床効果を検討した。

耳鼻咽喉感染に対する治療効果は有効率 86.4%、眼感染に対する治療効果は有効率 93.0%、性器感染に対する治療効果は有効率 94.9%、尿路感染症に対する治療効果は有効率 87.2%、全体として 162 例に使用し、著効 65 例、有効 78 例、無効 19 例、有効率 88.3% の満足すべき結果を得た。

Minocycline の使用方法と臨床効果との関係であるが、両者の間に関係を見つけないことが出来なかつた。しかし初日 300 mg、以後 200 mg 投与例が圧倒的に多かつたこと、またその結果満足すべき効果を得ていることから、この投与方法が最適かと考える。

また眼科領域、耳鼻科領域において局所使用例が経験されているが、その効果は 100% と極めて良好であることから局所療法にも応用出来るのではないかと考える。

検出菌と臨床効果との関係は単独感染群と混合感染群の 2 つに分け検討した。

単独感染群においてはグラム陽性菌に対し有効率 94.0

%、グラム陰性菌に対し有効率 71.4% と、有効率にかなりの差を認めた。

混合感染群に対しては有効率 69.2% と、単独感染群に比し効果は劣つていた。

Minocycline の MIC と臨床効果との関連性はグラム陽性菌では MIC が 3.12 mcg/ml を境として効果が明確であつた。

いつぼう、グラム陰性菌では MIC と臨床効果との間に症例数が少なかつたためか明確な関連性を認めなかつた。

次に TC 感受性と Minocycline の臨床効果との関連性について検索した。TC 感受性のある場合、Minocycline の臨床効果は当然のことであるがグラム陽性菌に対し 96.9%、グラム陰性菌に対し 93.7%、全体として 95.9% の成績を得た。

いつぼう、TC に感受性のない場合、グラム陽性菌に対し 55.5%、全体として 66.6% の臨床効果を得た。

このことより Minocycline は TC 耐性のグラム陽性菌に対しすぐれた効果を持つてることがうかがえる。

〔追加〕産婦人科 高田道夫（順天堂大学産婦人科）

Minocycline 200 mg を 1 回経口投与して産婦人科領域体液、臓器内濃度を測定した。

5 時間後の性器内濃度は 2.1~6.2 mcg/ml と他の TC 系抗生物質よりも高濃度を示し、臍帯血、羊水にも 1~3 時間の観察において低濃度ではあるが認められている。最高乳汁中濃度は 1.6 mcg/ml であり、12 時間までの総移行量は 17.9 mcg と新生児への影響を考慮するほどのものではない。

治験成績よりみて本剤はグラム陰性桿菌による性器感染症の第 1 次選択薬剤とは考えにくい、同じくグラム陰性桿菌を主な起因菌とする尿路感染症での有効率はひじょうに高い。しかし検出菌 MIC 臨床効果とを対比してみると有効例中にかなりの耐性株が認められている。

〔追加〕眼科 周田茂雄（新潟大学眼科）

眼科領域からは Minocycline の全身並びに眼局所投与した際の眼内移行について述べる。実験には成熟家兎を用い、濃度測定は枯草菌 PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法によつた。

1. 前房内移行

100 mg 経口投与による前房内移行の状況をみるに、2 時間後 peak (0.11 mcg/ml) に達し、24 時間後もなお測定可能である。同時に測定した血清内濃度も 2 時間後 peak に達し、24 時間後も測定可能であつた。

東北大眼科の 50 mg/kg 投与による前房移行も私の成績とほぼ類似している。

次に本剤の粉末を生食水で懸濁濾過して水溶液とし、家兎眼に局所投与し前房内移行を調べた。

3mg 結膜下注射では1時間後に peak 値 0.98 mcg/ml が得られ、6時間後も測定可能。0.5% 液点眼では peak は2時間後 0.39 mcg/ml で、6時間まで移行を認めた。

局所投与による前房内移行濃度及び持続時間とも全身投与時よりすぐれている傾向がみられる。

2. 眼組織内濃度

次に各投与法の前房内濃度の peak 時における眼組織内濃度を調べ、Doxycycline のそれと比較した。

経口投与では眼瞼、外眼筋等、外眼部に高濃度の移行がみられ、眼内部の虹彩毛様体、網脈絡膜にも外眼部に匹敵する良好の移行が認められた。各移行濃度は Doxycycline と比較して全般にすぐれている。

東北大眼科の成績でも、同様に眼内部へも移行のすぐれていることが認められている。

局所投与による眼組織内移行をみるに、結膜下注射ではとくに外眼部に高度で、眼内の網脈絡膜への移行も良好である。点眼では角膜への移行が顕著で、さらに眼内の虹彩毛様体へもかなりの移行が認められた。

以上、Minocycline は Doxycycline に比し、いずれの投与法においても前房内濃度の peak に達するのが速やかな傾向がみられた。この前房内濃度の peak 時における眼組織内濃度は、Doxycycline より一般に高濃度の移行が認められている。今後さらに、経時的に組織内濃度を検討したい。

〔追加〕 耳鼻科 高須照男 (名古屋市大耳鼻咽喉科)

耳鼻咽喉科の立場から次の3点について追加発言する。

1. 組織内濃度

MINO 100 mg 経口投与後2時間目の口蓋扁桃及び上顎洞粘膜内濃度を測定した。当教室の成績と、札幌通信病院耳鼻科 岩沢博士の成績をみると、その測定値にかなりの差異が窺われるが、これは投与量及び投与後測定までの時間的ずれによるためであろう。

次に、かつて私が CP 及び DMP-PC の全身投与後における副鼻腔炎粘膜内移行度をしらべた成績をみると、MINO のほうが明らかに高値を示していることが窺われる。なお、慢性副鼻腔炎の病型により、移行量に差異のあることに考慮を払うべきである。

2. 副作用

臨床治験 30 例中6例をみた。うち5例は胃腸障害を訴えたが、投薬を中止するほどのこともなく、聴力検査及び前庭機能検査上異常を認めなかった。他の1例は身

体の浮動感を訴えたもので、本例は21才女子、急性副鼻腔炎の患者である。型のとおり、MINO 1日 300 mg 投与30分後、急に下肢のふるえ感とともに伸欠、悪心を訴えたが、その後30分くらいで回復したという。耳鳴、耳閉塞感なく、翌日来院時聴力検査及び前庭機能検査を行なったが異常を認めなかった。なお、本患者はこれまで風邪薬や抗生剤の服用時、胃腸障害を起し易い既歴があつた。

3. 動物実験

体重 2.5 kg の健康家兎に MINO 1日 4 mg/kg を2週間連続投与し、Prayer 耳殻反射及び電気眼振計を用いた回転眼振を観察した。

回転刺激は40秒10回転である。Control の2羽は Prayer 耳殻反射良好で、回転後眼振は持続時間7秒、眼振数17回であつた。投与群2羽もほぼ正常と変りなかつた。4週間連続投与したのものにおいて、持続時間3秒、眼振数6回の機能低下をみたものがあつた。しかし、本例は1週間投薬を中止し、再度2週間連続服用させ、同一条件下で観察したところ、正常と変りなかつた。また、内耳の病理組織学的所見にも異常を認めなかつた。

副 作 用

花 井 卓 雅

名古屋市立大学医学部第一外科

全国25研究機関の内科系、外科系に大別した症例数別副作用率は内科小児科系25.8%、外科皮膚科、口腔外科11.9%、産科、耳鼻科、泌尿器科、眼科10.5%、計453例中64例14.1%となつている。その内訳をみると、TC系薬剤によくある、いわゆる消化器症状が多く、悪心6.4%、食思不振5.7%、上腹部不快感4.0%、胸やけ2.4%となつている。その他とし眩暈17例3.8%にあるが、これは「ふらふら」として記載されているものが最も多い、その内12例がこのため投与中止を見ている。これら投与中止例を検討してみると、副作用総数64例中投与中止例が25例、消化器症状での中止例11例、内服直後よりの「ふらふら」する感じが増強して中止したもの12例、その他2例となつている。このふらつきに関しては耳鼻科領域で詳細な検査研究がなされたが、とくに著明な病的所見は証明されていない。しかしなお今後の検討をまちたいと考える。

腎、肝、血液等の障害については投与前後において著明な変化をきたしたものは1例もない。

なお、これら副作用はすべて一過性のもので投与中止により短時日で自然に消滅している。

以上、全国25研究機関のデータを集計して報告した。

〔追加〕 Minocycline と甲状腺機能

酒井聰一（東京慈恵大上田内科）

Minocycline は他の TC 系薬剤に比較して甲状腺への移行が高いことが知られている。人および成熟ラットについて本剤の甲状腺への影響を検討したので、その成績をのべる。

1) 健康成人 9 例に本剤 200 mg/day 連続 4 日間経口投与し、投与前、投与中止時、投与中止 1 週間後、甲状腺機能を Triosorb test および Tetrasorb test を指標として検討したところ、Triosorb test はそれぞれ平均 31.3, 31.5, 30.9%, Tetrasorb test はそれぞれ平均 7.5, 7.5, 7.4 mcg/dl で、投与前後で有意の差は認められない。

2) 成熟ラットに本剤 40 mg/kg/day 連続 3 週間投与し、¹³¹I 摂取率、¹³¹I 転換率 (24 時間) を指標としてラットの甲状腺機能におよぼす本剤の影響を検討したところ、対照群との間に有意の差は認められなかった。さらにラット腹腔内に Na-¹³¹I 25 μ c/III 投与後、甲状腺を剔出、その抽出物を 1 次元 Paper chromatography に展開して Radioautogram を作成し、ホルモン合成能を両群の間で比較検討したが、この量と期間ではとくに有意の差は認められなかった。

3) 病理組織学的検討では本剤 3 週間連続投与群の中に甲状腺組織の異常 (濾胞上皮細胞の変化、大小不同の濾胞の出現) を認めた例があり、本剤の甲状腺への影響が考えられた。

司会者総括

柴田清人 (名古屋市大第一外科)

米国レダリー研究所で開発された新しい Tetracycline 系抗生剤である Minocycline に対して我国に於いても化学療法を研究されている多数の研究機関で正確なる評価が行なわれた。

そこで今回はこれらの成績を各科領域の代表の方々にとりまとめていただき充分な検討が行なわれたのでその要旨を報告する。

I. Minocycline の抗菌力

Minocycline (以下 MINO と略) はグラム陽性菌に対し強力に作用し、とくに TC 耐性ブドウ球菌に対してすぐれた抗菌力を示すことが証明された。感染動物実験で *in vitro* の実験を裏付ける良好な治療成績が認められた。さらに臨床面でも外科、皮膚科、口腔外科領域における TC 耐性のブドウ球菌感染症 24 例に対して著効 5 例、有効 16 例で有効率 87.5% とすぐれた治療効果を有することが報告された。MINO の大腸菌に対する抗菌力は *in vitro* においては従来の TC と有意の差はみられないが、感染動物実験では TC に較べてやや優れた治療

効果が認められた。各臨床部門の成績では大腸菌感染症 41 例中、著効 20 例、有効 12 例で有効率 78.6% とすぐれた治療効果を示した。

II. MINO の薬理作用

MINO の急性並びに慢性中毒その他一般薬理作用については従来の TC と同一傾向を示したが、その作用はより mild であることが判明した。

III. MINO の代謝

a) 血中濃度

200 mg 1 回投与時の血中濃度は 12 機関 45 例の平均値について集計するとピーク値は 4 時間後にあり、1.96 mcg/ml を示し、24 時間後にも 0.52 mcg/ml と持続性を認めた。連続投与では極端な低下もなく、蓄積作用も認められなかった。牛乳との同時投与では血中濃度は、いくぶん低い値を示した。

b) 尿中排泄

尿中排泄は各機関 11 例の平均で 24 時間値 5.71% とかなり低値を示した。

c) 胆汁及び髄液中移行濃度

臨床例において胆汁中濃度は血中濃度の 10 倍程度の高濃度を示し、髄液中濃度は血中濃度の約 30% の移行を認めた。

d) 便中濃度

MINO 連日投与例について検討したが比較的 low 値であった。

e) 臓器内濃度

MINO と TC とを比較すると全臓器で MINO のほうが移行濃度が大であり、組織移行は良好である。

IV. MINO の臨床成績

(イ) 使用方法別臨床効果

8 通り以上の使用方法が報告されたが初回 200 mg、以後 12 時間ごとに 100 mg ずつ投与したものが大多数を占めていた。これらの各使用方法では有意の差はみられなかった。

(ロ) 疾患別臨床効果

呼吸器感染症において 74.6% の治療成績がみられたが他の感染症ではいずれも 83.9% から 94.3% ときわめて高い治療成績が報告された。

(ハ) TC 感受性と MINO の臨床効果

検出菌の TC 感受性 MINO との臨床効果については 154 例について検討が行なわれた。その結果 TC 耐性例ではグラム陽性菌 85.2%, 陰性菌 54.1%, 感染例では陽性菌 91.9%, 陰性菌 94.7% の臨床効果が認められた。

(ニ) 副作用

副作用としては悪心、嘔吐、食思減退等の消化器系の