

## 第16回日本化学療法学会総会 一般講演 I

期 日 昭和 43 年 5 月 10, 11 日

会 場 東京都日本都市センター

会 長 石 山 俊 次 (日大教授)

## 第1群 新化学療法剤

## (1) Sulfasymazine の臨床的研究

生 亀 芳 雄・工 藤 三 郎  
寛 竜 二・小 川 秀 弥  
関東通信病院泌尿器科

本剤の血中濃度、尿中排泄量などを測定すると同時に Sulfamethoxy-pyridazine 及び Sulfamethizole との比較検討もおこなつた。

さらに、泌尿器科的感染症に使用し、64.8% の有効率を認め、副作用と思われるものはなく、血液、血液化学の変動も認められなかつた。本剤は Sulfamethoxy-pyridazine と Sulfamethizole との中間の特性を有するサ剤との印象を受けた。

## (2) Hippramine に関する基礎的、臨床的研究

河 田 幸 道・宮 村 隆 三・足 立 卓 三  
田 原 達 雄・西 村 洋 司・西 浦 常 雄  
東京大学分院泌尿器科

新尿路感染治療剤である Hippramine について、培地内での抗菌力、内服後の尿の抗菌力、内服後の尿 pH の変化と尿中ホルムアルデヒド濃度、臨床効果を検討した。

また、特に作製した Hippramine 腸溶錠についても、内服後の尿 pH の変化と尿中ホルムアルデヒド濃度の測定、臨床効果の検討を行なつた。

まず、7 株の標準株に対する抗菌力は、pH 7.0 では 4,000~1,000 mcg/ml、pH 6.0 では 2,000~125 mcg/ml、pH 5.5 では 500~31.25 mcg/ml と pH が酸性になるほど抗菌力は強く、各種尿路分離菌 53 株に対しては、pH 7 では 4,000 mcg/ml で 85%、pH 6 では 2,000 mcg/ml で 92%、pH 5.5 では 1,000 mcg/ml で 98% が発育を阻止されている。

次に、尿 pH は Hippramine 内服後次第に酸性となり、2 日目には大体 pH 5.5 以下におさえられ、これに伴ない尿中ホルムアルデヒド濃度も次第に上昇し、1 回 1.5 g 内服 3 時間以後は 260 mcg/ml 以上となり、4 回

目の内服 6 時間後に平均値の最高 630 mcg/ml となる。

Hippramine 内服後の尿の抗菌力は、1.5 g 1 回内服 3 時間後の尿では、大腸菌に対して pH 5.5 で 4~16 倍稀釈、pH 6 では 4 倍稀釈まで、またブ球菌に対しても pH 5.5 で 4~16 倍稀釈、pH 6 では 2~4 倍稀釈まで、それぞれ発育を阻止した。

1 回 1.5 g ずつ 3 回、合計 4.5 g 内服後 15 時間目の尿では、大腸菌に対しては 1 例で抗菌力を認めなかつたが、他の 3 例では pH 5.5 で 4~8 倍稀釈、pH 6 では 2~8 倍稀釈まで発育を阻止、ブ球菌に対しても同じ 1 例で抗菌力を認めなかつたが、他の 3 例では pH 5.5 で 1~2 倍稀釈、pH 6 では原尿のみが発育を阻止した。

Hippramine 内服時には、胃内で胃酸により Methenamine が分解して Formaldehyde を生じ、このため若干の胃障害が見られることがある。これを防ぐため、特に Hippramine 腸溶錠を作製し、これについて検討したが、通常 Hippramine 内服の際に比し、尿の酸性化は悪く、また尿中 Formaldehyde 濃度も明らかに低い。腸溶錠についての崩壊試験には異常を認めず、結局腸管からの吸収の様式に問題があると考えられる。

臨床例については 1 日 2 g の投与を行なつた 11 例中急性症の 1 例、術後感染症の 1 例、慢性症の 2 例に効果を認めた。

1 日 4.5 g の投与を行なつた急性膀胱炎の 3 例では 2 例に効果が認められたが、腸溶錠を 1 日 4.5 g 投与した 12 例では、基礎実験の結果から予想された如く、急性膀胱炎の 3 例に効果を認めたに過ぎなかつた。

なお、腸溶錠の投与を行なつた症例では、副作用は全く認められなかつた。

## (3) Copiamycin の抗白癬菌作用

新 井 正・黒 田 収 子・窪 田 慎 蔵  
千葉大学腐敗研究所抗生物質部

既に報告されたように、Copiamycin は水に難溶であるので、水溶性に改良する試みが協和醸酵研究スタッフによりなされ、12 種の誘導体、すなわち Cop-HNO<sub>3</sub>、Cop-HCl、Cop-1/2 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、Cop-1/3 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、Propionyl-Cop、Acetyl-Cop、2 H-Cop、4 H-Cop、2 H-Cop-HCl、4 H-Cop-HCl、Ac-2 H-Cop、Ac-4 H-Cop が作製されたので、これらの *in vitro* 及び *in vivo* 抗白癬菌作用をしらべた。

これらの抗菌性は、Copiamycin 及び Cop-HNO<sub>3</sub> が *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. concentricum*, *T. sabouraudi*, *T. tonsuraus* の5菌種に対し 20.5 mcg/ml 以下の最少発育阻止濃度を示し、2H-Cop は *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* に 7.5 mcg/ml を、他の3菌種には 0.5 mcg/ml の最少発育阻止濃度を示し、Ac-Cop は菌種により 1.0~7.5 mcg/ml にわたる最少発育阻止濃度のばらつきを示した。最も抗菌力の低かつた誘導体は 4H-Cop 及び Ac-4H-Cop で、5菌種につき 2.5~10 mcg/ml の最少発育阻止濃度を示した。

Copiamycin の *T. mentagrophytes* に及ぼす発育阻害を、slide culture 後染色し、顕微鏡下に観察すると、10 mcg/ml で微弱な発育を見たが、対照に比し、隔壁間隔が非常に短かく、未発達な菌糸状もしくは、更にのびなやんだこぶ状発育を示し、Microconidia や Macroconidia は見られなかつた。

水溶性の良否、毒性の強弱、抗菌性の如何を考え合せ、Ac-Cop と 2H-Cop を選択、これらのチンキ剤及び軟膏剤を作製、実験的白癬菌症の治療を行なつた。治療部位はラテン方格に組み、1日1回軟膏およそ 0.5 g、チンキおよそ 0.3 g で10日間治療し、11日目に撲殺、感染部位を12片に細切、およそ 2 mm<sup>2</sup> の皮膚片とし、内10片をクロマイ加 SABOURAUD 寒天平板上にのせ、27°C 5日間培養、*Trichophyton* 発育の有無をしらべた。

どの感染部位にも硬結は見られず、感染4日目頃から鱗癬が殆んど部位に見られ、発赤はモルモットの個体差もあつたが、一般に Ac-Cop 剤治療群に於いて発赤を伴なうようであつた。また、組織内の生菌陽性切片数は Ac-Cop チンキ治療群が非常に少なく 5/60 前後であり、他の Copiamycin 治療群では薬剤濃度 3% より 10% のほうが少ない結果を示した。また、感染部位の一部でパス染色を行なつたところ、無処置対照群及び基剤での治療群では毛包もしくは角皮に *Trichophyton* 菌糸を多数認めたが、最も生菌陽性切片数の少なかつた Ac-Cop チンキ剤、また、Ac-Cop 軟膏剤治療部位では、毛包、角皮に於ける *Trichophyton* 菌量が少なく、最もよい部位では、角皮も正常に復し表皮に菌を証明しえなかつた。

以上、Copiamycin は *in vitro* に於いて最も抗菌性の優れていた *Candida* による感染症の治療のみならず、皮膚白癬菌症の治療にも利用しようと考えられた。

#### (4) 産婦人科領域における Chloramphenicol glycinate の臨床的検討

藤井吉助・張 南薫・砂田裕和  
国井勝昭・伊藤達也

昭和大学産婦人科

Chloramphenicol (以下 CP) の新誘導体である Chloramphenicol glycinate について、産婦人科領域において、臨床的に検討を行なつた。

その結果

1) 成人に CP glycinate 1g 筋注後の血中濃度は、1時間目に peak があり、平均値は1時間目 9.7, 4時間目 7.29, 8時間目 5.07, 24時間目 2.22 mcg/ml であつた。

0.5g 筋注後の血中濃度は、同様に1時間目に peak があり、平均値は、1時間目 6.30, 4時間目 3.74, 8時間目 2.26, 24時間目 0 mcg/ml であつた。

2) 成人7名を対象とし、cross-over 法により CP glycinate, CP microcrystalline 各 1g 筋注し、血中濃度を比較した。

CP glycinate の血中濃度は、1時間目は、CP microcrystalline の約3倍、4時間目は約2倍の値を示したが、24時間目は CP microcrystalline の値がやや高かつた。

同様に CP glycinate, CP succinate を各 1g 静注し血中濃度を比較すると、両者はほぼ同様な消長を示すが、全般に CP glycinate のほうが高い値を示した。

3) 成人に 1g, 0.5g 筋注後 24 時間の尿中排泄をみると、共に排泄の peak は筋注後 4~12 時間にみられ、24 時間排泄率は、1g 筋注では平均 19.0%, 0.5g 筋注では 10.71% であつた。

4) 褥婦に本剤 1g 筋注し、乳汁中濃度を血中濃度と比較してみると、乳汁中濃度は血中濃度の約 1/2 の値を示した。

5) 生後7日以内の新生児に 10 mg/kg, 20 mg/kg 筋注し、成人に 1g 筋注(約 20 mg/kg) 後の血中濃度と比較すると、20 mg/kg 筋注では成人の約2倍、10 mg/kg 筋注でも1時間目を除いては成人の約1.5倍の濃度を示した。

6) 分娩予定の妊婦に本剤 1g 筋注し、臍帯血、羊水への移行をみると、臍帯血への移行は認めしたが、羊水への移行は認めなかつた。

7) 産婦人科領域における感染症 19 例に本剤を使用し 16 例に有効(有効率 84.2%) であつた。

投与方法は、主として筋注で、1日量 1~2g、投与日

数は 2~16 日、投与総量は 2~21 g であつた。

副作用は、1 例に口中熱感とめまいを認め、静注した 1 例には全身異和感を認めた。

注射部位の疼痛は、19 例中 8 例に訴えがあり、8 例中 3 例に軽度の硬結を認めた。

8) 産婦人科手術後 15 症例に対し本剤を使用し、全例に有効であつた。

投与方法は、筋注または点滴静注であり、1 日量 1 g、投与日数 3~6 日、投与総量 3~6 g であつた。

感染予防使用例には、副作用を認めなかつた。

## (5) Leucomycin の構造と生物活性 II

### Leucomycins 及び acyl 誘導体の構造と生物活性

大村 智・片桐 通子・関川賢二  
梅沢 巖・小宮山寛機・前川とせ  
松前昭広・秦 藤樹  
北里研究所

構造の明らかにされたロイコマイシン 8 成分はいずれも基本骨格として 16 員環ラクトン、マイカミノース及びマイカロースの 3 つを有している。これらはラクトン 3 位が水酸基である Fr グループ ( $A_1, A_5, A_7, A_9$ ) と同水酸基がアセチル化されている Ac グループ ( $A_3, A_4, A_6, A_8$ ) に大別される。また、マイカロースの 4 位の水酸基はイソパレル基 ( $A_1, A_3$ )、*n*-ブチル基 ( $A_4, A_6$ )、プロピオニル基 ( $A_6, A_7$ ) 及びアセチル基 ( $A_8, A_9$ ) でアセチル化されている。これら 8 成分の他にラクトン 9 位 (9-), 3 位 (3-) 及びマイカミノースの 2 位 (2'-) の水酸基を系統的にアセチル化、アシル化した種々の誘導体を合成し、これらの構造と *in vitro* での活性と血中濃度及び毒性等との関係を調べた。

実験はすべて ddN 系マウスを用い、試料は酒石酸塩として溶解するか、または Tween 80 を用いて溶解した。

*In vitro* に於ける抗菌性はマイカロースについたアシル基により異なり、またラクトン上 3 位のアセチル基の有無でも異なる。これらは Ac グループ、Fr グループとも水に難溶性になるに従がい力価は大となつていくがラクトン上 3 位にアセチル基が入ると水に難溶となり力価も低くなつていく。これらのことからマイカロースについたアシル基とラクトン上 3 位のアセチル基では作用が異なるものと考えられる。

ロイコマイシンの毒性は IP ではほぼ 700~900 mg/kg にあり、一般的に Ac グループは Fr グループよりやや低い。血中濃度はマイカロース上のアシル基との直接の関係はみられないが、Ac グループのほうが Fr グル-

プよりも高く、持続性も良い。

ロイコマイシンのラクトン上 3 位、9 位、マイカミノース 2' 位を選択的にアセチル化した場合、*in vitro* ではアセチル化度の増加、すなわちモノ、ジ、トリアセチル体の順に活性は低下している。血中濃度は 9 位にアセチル基が入ると著しく増加することがわかつた。

脂肪族アシル基の c 数の増加と活性とを比較する目的で 2' アシル化物、2' アシル 9 アセチル化物及び 2' アセチル 9 アシル化物を作り作用を比較した結果、いずれも c 数の増加とともに血中濃度は低くなり *in vitro* に於ける抗菌性も減少することがわかつた。

以上のようなロイコマイシン及びアシルロイコマイシンの構造と作用と関係をみた際マイカロース上のアシル基は他の部位 (9, 2', 3) についたアシル基とは活性発現に異なつた寄与をしていること、すなわち活性発現に重要な部分構造であることは興味あることである。

## (6) 新抗結核剤 Rifamycin AMP に 関する基礎的研究

立花暉夫・秋田芳弥・広岡 茂  
大阪府立病院内科

新抗結核剤 Rifamycin AMP の *in vitro* 抗菌力、*in vitro* 耐性獲得及び *in vitro* で作成した Rifamycin AMP 耐性菌の他種抗結核剤感受性、他種抗結核剤との *in vitro* 併用効果などについて検討した。

(1) 保存株に対する *in vitro* 抗菌力: H 37 Rv 原株、同 KM 100 mcg/ml 耐性株、同 CPM 100 mcg/ml 耐性株、同 SM 100 mcg/ml 耐性株、同 INH 10 mcg/ml 耐性株、同 PAS 100 mcg/ml 耐性株、 $H_2$  株、黒野株、Ravenel 株に対する MIC は、10% 牛血清アルブミン加 DUBOS 液体培地では、いずれも 0.05~0.1 mcg/ml であるが、10% 牛血清アルブミン加 KIRCHNER 半流動寒天培地では 0.1~1.0 mcg/ml、さらに 1%  $KH_2PO_4$  加小川培地では 10~25 mcg/ml であり、小川培地では著明な抗菌力低下を示す。H<sub>37</sub>Rv VM 100 mcg/ml 耐性株では、それぞれの培地における MIC は 0.5 mcg/ml、1.0 mcg/ml、50 mcg/ml と他の菌株に比しやや感受性が低い。非定型抗酸菌については、Ⅲ群 (上田株、No. 7 株) に対する MIC は、それぞれの培地においていずれも 0.1、10 mcg/ml と上記菌株に近いが、Ⅱ群 (石井株、No. 6 株)、Ⅰ群 (*M. Kansaii*) に対しては、それぞれ DUBOS 液体培地で 10、1、10 mcg/ml 以上、半流動寒天で 1、1、10 mcg/ml、小川培地で 50 mcg/ml 以上、50、50 mcg/ml と感受性が低い。非病原性抗酸菌については、*M. 607*、*M. Takeo*、*M. Jucho*、*M. Smeg-*

*matris* に対する MIC は、いずれもそれぞれの培地上で 10 mcg/ml 以上、10 mcg/ml 以上、50 mcg/ml 以上と感受性はさらに低くなる。しかし、*M. Phlei* に対しては 10 mcg/ml、1 mcg/ml、50 mcg/ml と上記 II 群に近い成績であつた。

(2) 患者分離株に対する抗菌力：Rifamycin AMP 未使用の患者分離株 (20 株) に対する MIC は DUBOS 液体培地では 0.05~0.1 mcg/ml、半流動寒天では 0.1~0.5 mcg/ml、小川培地では 10~25 mcg/ml であつた。

(3) DUBOS 液体培地において、Rifamycin AMP は *H<sub>37</sub>Rv* 株に対し、CPM, EB, KM, TH, CS, VM, INH, PAS と著明な *in vitro* 併用効果は示さなかつた。

(4) DUBOS 液体培地を用いて増量継代法により、*H<sub>37</sub>Rv* 株、同 CPM 100 mcg/ml 耐性株、同 KM 100 mcg/ml 耐性株、同 INH 10 mcg/ml 耐性株、同 VM 100 mcg/ml 耐性株、*H<sub>2</sub>* 株、黒野株に対する Rifamycin AMP 耐性を獲得せしめたが、継代 4 代までは、いずれの菌株についても著明な耐性獲得を示さず、0.1 mcg/ml 以下にとどまつた。

(5) 同様にして、*H<sub>37</sub>Rv* 株の Rifamycin AMP 耐性を獲得せしめ、他種抗結核剤併用による耐性獲得遅延効果を検討したが、Rifamycin AMP 単独群で著明な耐性獲得を示さなかつたので、併用による耐性獲得遅延効果は明らかでなく、PAS, EB 併用で遅延傾向を示した。

(6) *In vitro* で作成した *H<sub>37</sub>Rv* Rifamycin AMP 5 mcg/ml 耐性株の他種抗結核剤感受性を DUBOS 液体培地で検討したが、SM, PAS, INH, KM, TH, CS, VM, CPM に対して、原株同様の感受性を示した。

次に一般細菌に対する Rifamycin AMP の *in vitro* 抗菌力を Brain Heart Infusion 培地 (Difco) を用いて検討したが、*St. aureus* 209 P 株および Rifamycin AMP 未使用患者分離株 20 株中 12 株に対して 0.005 mcg/ml、*E. coli* NIHJ 株および患者分離株 7 株中 6 株に対して 10 mcg/ml の MIC を示す。

### (7) Rifamycin AMP の抗結核作用

岡 捨己・今野 淳・佐藤和男  
大泉耕太郎・玉川重徳・林 泉  
大橋 彰

東北大学抗酸菌病研究所内科

Rifamycin AMP は *Streptomyces mediterranei* より産生された Rifamycin より生化学的に半合成した 3-(4-Methyl-piperazinil-iminomethyl) Rifamycin SV ( $C_{43}H_{68}N_4O_{12}$ ) である。この新抗生物質の抗結核作用を *in vitro* 及び *in vivo* で観察した。感性及び薬剤耐性結

核菌に対する抗結核作用を見るため、*H<sub>37</sub>Rv*, *H<sub>37</sub>Rv-R-INH*, *H<sub>37</sub>Rv-R-SM*, *H<sub>37</sub>Rv-R-PAS*, *H<sub>37</sub>Rv-R-KM*, *H<sub>37</sub>Rv-R-CS*, *H<sub>37</sub>Rv-R-TH*, *H<sub>37</sub>Rv-R-EB*, *H<sub>37</sub>Rv-R-CPM*, *H<sub>37</sub>Rv-R-VM* の各抗結核剤耐性菌の  $10^{-2}$ mg を Rifamycin AMP 0.05 mcg/ml より 10 mcg/ml に含む DUBOS 液体培地に接種し 2 週後に最小発育阻止濃度を観察した。感性菌は 0.05 mcg/ml で阻止され、他の抗結核剤耐性菌も 0.5 mcg/ml 以内で阻止され、他の抗結核剤との交叉耐性は見られなかつた。

各種抗酸菌に対する *in vitro* の効果を見るため 2 週間培養の遅発育非定型抗酸菌及び 1 週間培養の迅速発育非定型抗酸菌の 0.01 mg を Rifamycin AMP 0.05 mcg/ml より 100 mcg/ml に含む DUBOS 液体培地に接種し、遅発育菌は 4 週間後、迅速発育菌は 2 週間後に判定した。ヒト型菌 *H<sub>37</sub>Rv*, *H<sub>37</sub>Rv-R-INH*, 青山 B の 3 株はいずれも 0.1 mcg/ml で発育を阻止されたのに対し、トリ型菌 Kirchberg, Flamingo, A-4121 の 3 株はいずれも 100 mcg/ml でも阻止されなかつた。遅発育菌のうち photochromogen の P-8 は 0.5 mcg/ml、永井 (PJ-1) は 50 mcg/ml、工藤 (PJ-2) は 0.1 mcg/ml scotochromogen の P-6 は 0.1 mcg/ml、渡辺 (SJ-3) は 2.5 mcg/ml、有賀 (SJ-9) は 0.1 mcg/ml、nonphotochromogen の田上 (NJ-2) は 5.0 mcg/ml、島本 (NJ-15) は 7.5 mcg/ml と感受性は一様でなかつた。迅速発育菌では *M. phlei* が 0.1 mcg/ml で阻止された以外は *M. fort.* 302, 山本 S, *M. Smeg.* は 10~75 mcg/ml の高濃度ではじめて阻止され感受性は低かつた。

*In vivo* での Rifamycin AMP の抗結核作用をマウス実験結核症に対する治療効果から観察するため DUBOS 液体培地で 3 週間培養の *H<sub>37</sub>Rv* 1 mg を dd 系マウスの尾静脈より接種し、10 区ずつの 3 群に分け 1 群を無処置対照群とし、他の 2 群には感染後 5 日目よりそれぞれ Rifamycin AMP 2 mg, SM 2 mg を毎日皮下注射した。5 週間後屠殺し肺と肝臓の結節形成の程度を肉眼的に観察し、更に脾重量を測定した結果、無処置対照群では肺に無数の結節形成が認められたのに対し Rifamycin 投与群ではほとんど肺病変は見られず、対照とした SM 投与群にくらべても更に有効であることが知られた。脾重量測定結果は無処置群では 3~4 倍に増加したのに対し Rifamycin 投与群ではほとんど肥大を見なかつた。Rifamycin AMP 投与群は SM 投与群にくらべても結核感染度は低いことが判明した。

## (8) Rifamycin AMP に関する基礎的及び臨床的検討

河盛勇造・西沢夏生・宇野久弥太

国立京北病院

研究目的：Rifamycin-SV の誘導体として提供された Rifamycin-AMP (以下 RFM-AMP) について、その抗菌力および投与後血清中濃度ならびに血清総合抗菌力を検して、臨床応用の基礎実験を行なった。

研究方法および成績：

### 1. 試験管内抗菌力

ブドウ球菌、大腸菌など一般細菌に対する RFM-AMP の抗菌力を、ブイオンを用いる希釈培養法によつて調べた。その結果ブドウ球菌7株に対する MIC は 0.003~0.03 mcg/ml で、PC-G, SA, OM, EM, SM とは交叉耐性を認めなかつた。その他ナイセリアおよび枯草菌には 0.03 mcg/ml で発育阻止を呈したが、大腸菌には 10 mcg/ml、変形菌には 25 mcg/ml、緑膿菌には 50 mcg/ml と高濃度を要した。

結核菌 14 株の RFM-AMP 感受性を、DUBOS 液体培地、KIRCHNER 半流動培地、1% 小川培地の3種を用いて検したが、前2者では 0.1~0.25 mcg/ml、小川培地では 5 mcg/ml で発育阻止が認められた。これら菌株の大多数は種々な既存抗結核剤に耐性を有していたが、いずれとも交叉耐性が認められなかつた。

### 2. 結核菌および大腸菌の本剤耐性獲得

RFM-AMP に対する試験管内における耐性獲得状況を、結核菌3株、大腸菌1株を用いて増量継代法により調べたが、結核菌では耐性上昇が困難であるのに対し、大腸菌では早期に耐性獲得が見られた。

### 3. RFM-AMP 内服後の血清中濃度

本剤 150 mg を内服せしめた後、1, 2, 4 および 8 時間後の血清中濃度を、枯草菌 PCI 219 株を指示菌とした重層法を用いて測定した。2例についての成績は、いずれも2時間後に最高値に達し、4~5 mcg/ml を示し、4時間後に約 2.5 mcg/ml、8時間後に約 1.5 mcg/ml と低下を示している。

### 4. RFM-AMP 内服後血清の抗結核菌力

6例の肺結核患者に RFM-AMP 150 mg を内服せしめ、2時間後に血清を採取して KIRCHNER 半流動寒天培地で希釈後、結核菌を接種してその抗菌力を検した。その結果、指示菌に H<sub>37</sub>Rv 株を用いた場合も、患者の自家菌株を用いた場合も、共に約半数例が 32 倍希釈でも結核菌の発育を阻止し得ており、他の例も 8~16 倍希釈でも抗菌力を示した。

綜括及び考按：

以上の諸成績から、RFM-AMP はブドウ球菌感染症および結核症に有効な抗生物質と考えられるが、その臨床応用には、さらに副作用の有無に充分注意する必要がある。

〔追加〕 6, 7, 8 中沢昭三 (京都薬大)

結核菌以外の一般細菌に対する細菌学的検討を行なっているが、グラム陽性菌群に対しては比較した AB-PC, CER と同程度の良い MIC であるが、グラム陰性菌群に対しては AB-PC, CER より弱い MIC を示した。

次に肺炎球菌および大腸菌感染動物の治療実験では *in vitro* と平行して前者に対しては AB-PC と同様の効果が認められたが従者に対しては AB-PC の 1/4 以下また CER に比較して 1/2 以下の効果しか認められなかつた。

その他 MIC 測定時に注意する必要があると思われることは培地 pH による変動であり酸性側で著しい抗菌力の増強が認められることである。次に臨床分離ブ菌 100 株の MIC は標準株と同様の MIC で全株他剤と交叉耐性が認められない。

〔追加〕 8 副島林造 (熊本大学徳臣内科)

Rifamycin AMP の主として抗結核菌作用につき検討したので追加する。H<sub>37</sub>Rv 株および H<sub>37</sub>Rv-R-INH, R-PAS, R-SM, R-KM, R-VM さらに非定型抗酸菌 P<sub>7</sub>, P<sub>8</sub> 株に対する抗菌力は DUBOS 液体培地では P<sub>8</sub> を除き 0.1~0.2 mcg/ml、KIRCHNER 半流動培地では 0.5 mcg/ml、1% 小川培地では 20 mcg/ml 以下で発育を阻止する。ブドウ球菌に対しては 209 P 株および患者由来株の大部分は 0.04 mcg/ml 以下で発育阻止が認められる。209 P 株を検定菌として薄層平板カップ法により血中濃度を測定した結果、150 mg 投与では2時間で最高値 1.25~1.8 mcg/ml、300 mg 投与では 2~6 時間で最高値 2.8~5.1 mcg/ml、12 時間後もなお 0.6 mcg/ml 以上の濃度を認めた。実験的マウス結核症に対する治療実験では Rif-AMP 1 mg 治療群は SM 1 mg にまさる効果を示し、Rif-AMP 400 mcg が SM 1 mg に匹敵する成績であつた。

## シンポジウム I

## クリニマイシン(7-クロロリンコマイシン)

(9) 7-Chlorolincomycin に関する  
薬理学的研究

荒谷 春恵・中川 晃

大西 黎子・河野 静子

広島大学医学部薬理学教室

(主任: 中塚正行教授)

(誌 上 発 表)

Lincomycin の新しい誘導体の1つである 7-Chlorolincomycin の一般薬理作用を検討し、つぎの結果を得た。

1) 摘出ガマ心臓では塩谷三法により検討し、 $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$  g/ml 適用例ではほとんど変化はみられないが、 $10^{-3}$  g/ml およびそれ以上の濃度適用例では振幅は減少した。このような作用は Ringer 液を再灌流すると比較的速やかに回復した。つぎにウサギ心電図は常法にしたがい、背位に固定し十分安静となつた後実験を開始し、薬物は耳静脈より注射した。 $1$ ~ $20$  mg/kg 適用例では R-R 間隔、波形および各棘波の性状にはほとんどとむべき変化はみられなかつた。

2) 摘出腸管ではウサギおよびモルモットの回盲部の小腸片を MAGNUS 法により検討した。

ウサギの場合、 $10^{-8}$  g/ml 適用例ではほとんど変化はみられないが、 $10^{-7}$ ~ $10^{-6}$  g/ml 適用例では振幅の増大および  $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$  g/ml 適用例では振幅の減少および筋緊張の低下がみられた。このような作用はほぼ適用量に比例して増大した。モルモットの場合、 $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$  g/ml 適用例ではほとんど変化はみられないが、 $10^{-4}$ ~ $2 \times 10^{-3}$  g/ml 適用例では筋緊張の漸次下降がみられた。このような諸作用は Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。

3) 摘出ウサギ耳殻血管灌流量(1分間の流出滴数)は KRAWKOW-PISSENSKI 法により検討し、 $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  g/ml 適用例では灌流量に変化はみられないが、 $10^{-5}$ ~ $10^{-2}$  g/ml 適用例では灌流量は適用量にほぼ比例して増加した。このような作用は薬物適用後ほぼ2分より回復した。

4) Urethane 麻酔ウサギの呼吸および血圧は常法にしたがい総頸動脈圧および呼吸の消長を検討し、薬物は耳静脈より注射した。血圧は  $1$ ~ $2$  mg/kg 適用例ではほとんど変化はみられないが、 $5$ ~ $50$  mg/kg 適用例では下降作用がみられた。このような血圧下降作用はほぼ適用

量に比例して増大した。いつぼう、その際の呼吸の消長は  $1$ ~ $5$  mg/kg 適用例ではほとんど変化はみられないが、 $10$ ~ $50$  mg/kg 適用例では抑制作用がみられた。

このような 7-Chlorolincomycin の作用は腸管を除き Lincomycin のそれとほぼ同様であり、同程度の作用度であつた。

(10) 7-Chlorolincomycin に関する細  
菌学的研究

中沢昭三・小野尚子・西野武志

堯天昱枝・窪地純子

京都薬科大学微生物学教室

(誌 上 発 表)

新しい Lincomycin の誘導体である 7-chlorolincomycin について細菌学的研究を行なつた結果 7-chlorolincomycin は Lincomycin と同様の抗菌スペクトラムを示すがその試験管内抗菌力は Lincomycin よりも 4~8 倍強力となつており臨床分離のブドウ球菌についても同様である。しかしながら Lincomycin 耐性菌に対してはやはり完全な交叉耐性が認められた。また他のマクロライド系抗生物質耐性菌に対しては多くの場合交叉耐性が認められるが特に Erythromycin 耐性菌に対しては交叉を示す場合と示さない場合が認められた。またその抗菌力に及ぼす pH、接種菌量、溶液の安定性については Lincomycin と同一傾向を示すが血清蛋白の影響については Lincomycin にくらべや影響を受け易い。また試験管内の耐性獲得状態は Lincomycin と同様段階的である。生体内の抗菌力については試験管内と同様 Lincomycin とくらべ著しく効果の増強がマウス実験的ブドウ球菌、溶血レンサ球菌、肺炎球菌感染症の治療実験に認められた。

## (11) 臨床材料から分離した各種病原細菌の7-Chlorolincomycin, Lincomycinならびに他の抗生物質に対する感受性

小酒井 望・猪 狩 淳

順天堂大臨床病理

小 栗 豊 子

同 中 検

(誌 上 発 表)

最近各種臨床材料から分離した黄色ブドウ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、ヘモフィールス、大腸菌、クレブ