

コズつ、1日4×)でほとんど全治したが、慢性気管枝炎では軽快3、無効1であつた。急性膀胱炎の1例では1日6カプセルを用い、4日間で大いに軽快、大腸菌も陰性となつたが、投与中止後4日目に再発してきた。その他、甲状腺炎、肺炎、虫垂炎、腭炎にも用いた。副現象として、ベンジン様のかかなり臭いゲップを訴えるものがほとんどであつたが、これは著者も確認した。

2) 注射用:3例。熱性症2、急性上気道炎1であつた。使用は1日2本ずつ、適宜期間をつづけた(1バイアル=250mg)。中2例で、注射後の局所痛がかなり強く、長くつづいた。

以上を通覧すると、本剤は従来のもに伍して使用に値するものと思われる。格別な副作用はみられなかつた。

(111) 新抗生剤 Penimepicycline (Hydrocyclyne) 注の治験成績

内田 茂美
 大津赤十字病院内科

(誌上発表)

Penimepicycline(Hydrocyclyne)は phenoxymethylpenicillin V 酸と 4'-(beta-hydroxyethyl)-diethylenediaminomethyl tetracycline との結合による複合抗生物質である。Hydrocyclyne 注は通常1回 250~500mgを1日2回 12時間ごとに深く筋注し、症状の軽快とともに1日1回にした。

治験対象は気管支炎、扁桃炎、気管支拡張症、肺炎、肺化膿症、膿胸、胆のう炎、胆道炎、心内膜炎、敗血症、腎盂膀胱炎など合計62例で、Hydrocyclyne 注1回 250~500mgを1日1~2回、3~21日間にわたつて筋肉内注射し臨床経過を観察した結果、著効23例、有効26例、やや有効7例、無効6例であり、明らかな改善を認めたもの79%、なんらかの改善がみられたもの90.3%と判定された。

下熱は本剤投与開始後1~10日で現われ、多くは5日以内に完全下熱し、下熱とともに自他覚所見は著るしく好転し、白血球増多も消失した。

起炎菌は3~21日間の連用により、60例中52例に速やかな消失を認めた。本剤は広範囲の抗菌スペクトルを有し、従来の抗生物質耐性、ことにペニシリン、テトラサイクリン耐性菌にも有効であつた。また臨床的にも他の抗生剤無効の症例にも明らかな効果を示し、とくにペニシリン耐性ブドウ球菌に対しても著るしい臨床効果が認められ、いつぼう、テトラサイクリン単独無効例でも本剤により菌の消失がみられた。

本剤の連用によつても肝機能は正常範囲にとどまり、注射局所の刺激症状、組織損傷もなく、特記すべき副作用は認められなかつた。

(112) Penimepicycline(Hydrocyclyne) ならびに TC 系製剤の注射局処に及ぼす影響

中沢 進・岡 秀・佐藤 肇
 昭和大学小児科、都立荏原病院小児科
 今井 重信
 昭和大学医学部第一病理

(誌上発表)

筋注用 TC 製剤を臨床的に使用した場合、注射局処に著るしい疼痛を訴える症例に遭遇することが少くないので以下の TC 系4剤を家兎に注射(皮内、皮下、筋注)し局処所見に就いて肉眼的、病理組織学的に検討した。

(使用した製剤)

- 1) 筋注用 Penimepicycline(PMC)
- 2) " TC HCl
- 3) " Oxytetracycline(OTC)
- 4) " Pyrrolidinomethyl TC(PYRM-TC)

使用した動物は成熟家兎である。

(筋注)

肩甲骨と腰骨の間、脊部に各種濃度の溶液 0.5ml を約 3.0cm の深さに筋注

皮下注筋注時に同一部位の皮下に各種濃度の溶液 0.5ml 注射

(皮内注)

0.1ml 皮内注射

(実験成績)

(筋注時所見)

PMC では注射部位に軽度の出血を認める程度にあつたが、TC HCl では 2.5~10.0% 溶液によつて注射部位を中心に薬剤の濃厚な沈着、壊死がみられその周囲に広く出血が認められた。OTC 群では TC HCl にほぼ類似し、PYRM-TC では注射部位に出血が認められその拡がり程度は注射濃度とほぼ比例した。

(皮下注射時所見)

TC HCl, OTC, PYRM-TC では 24時間後にいずれも皮下に黄土色ないし黄色の色素沈着が認められたが、PMC では以上の変化はみられなかつた。

(皮内注射時所見)

TC HCl, OTC 群では注射部位に薬剤の沈着が認められたが、PMC, PYRM-TC では、これらの所見は発見されず発赤と軽度の浮腫を認めたにすぎなかつた。

以上4種類の筋注用 TC 製剤を家兎に筋注、皮下注、皮内注射を行なつて局処変化を比較した結果では PMC の障害所見が最も軽度であり、この結果が他種 TC 系製剤筋注時の疼痛に比較して軽度である1因であるものように思われた。

組織学的所見に就いても検索したが、その成績の詳細に就いては別に報告する。

(113) Penimepicycline の小児科領域に於ける基礎的、臨床的検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊

大滝千佐子・宇野進

東大分院小児科

(誌上発表)

先づ、Penimepicycline の MIC を小児科領域の感染症より分離したコアグラセ陽性ブドウ球菌 77 株について測定し、併せて、TC 塩酸塩、PC-V の MIC も同時に測定し、その相関を検討した。その結果 Penimepicycline の MIC は、殆んどが TC と PC-V の MIC の中間に位し、この物質は化合物であるといわれているが、例えば、ある種の TC 製剤のように、従来の TC 製剤に対する耐性菌に対して MIC が感性の側によるというような一定の法則性による抗菌力を有するものではなく、TC と PC-V の抗菌力のいづれかを示すものであると考えられる。

このような抗菌力を示す場合、それが1つの化合物であるとしても、血中濃度や尿中排泄を測定するには、測定の方法の上になお疑問の面があるので、私達は測定を行なわなかつた。

臨床使用は、幼児・学童を対象とし、30 mg/kg/日を1日4回に分けて毎食前と就寝前に服用させることとして30例の感染症に使用している。

急性咽喉炎6例では4例が有効、急性扁桃炎では7例中4例が有効、急性気管支炎では9例中6例が有効、マイコプラズマ肺炎では3例中全例に有効、慢性肺化膿症の1例は無効、膿皮症4例では2例が有効、合計30例中19例に有効、有効率 63.3% の成績を得た。

検出された病原性細菌と臨床効果との関係を見ると、コアグラセ陽性ブドウ球菌が検出された15例では9例に有効、有効率 60% となり、溶連菌が検出された1例の急性扁桃炎は有効、インフルエンザ菌が検出された2例の中、慢性肺化膿症の1例では菌が消失せず無効となつている。

この化合物は、上述したとおり従来の TC 剤と、ブドウ球菌に対する MIC の分布のパターンは多少異なるが、

その臨床成績は、従来の TC 剤のそれとほぼ一致するものと考えられる。

副作用としては、著明なものはみられなかつたが、投与3日目頃より、腹痛を訴え、下痢を来すものが3例あつた。しかし、とくにひどいというものではない。

(114) 溶連菌感染症、特に猩紅熱に対する Penimepicycline (ハイドロサイクリン) の治療効果について

山上茂・中島邦夫

大阪市立桃山病院

(誌上発表)

Penimepicycline (Hydrocyclyne) は Phenoxyethylpenicillin (PC-V) を 37.4% と、4'-(Beta-hydroethyl)-diethylendiaminomethyl-tetracycline を 62.6% 含み、それぞれ1モルづつが酸塩基結合した化合物であり、水に容易に溶け(1.0 g/0.7 ml 水)、筋肉内注射および内服投与の両方が可能であり、また血中濃度が高く、かつ長時間持続するといわれている。

本剤の最も効果的な投与は Penicillin 耐性ブドウ球菌に対してであるが、今回は溶連菌感染症の1つである猩紅熱に対し使用し顕著な成績を得たので、その結果を報告する。

桃山病院に入院した猩紅熱患者 14 例に対して投与したのであるが、対象とした患者は全症例とも、発熱、猩紅熱発疹、口囲蒼白、莓舌、咽頭充血、扁桃腺腫脹等の典型的な臨床症状を呈し、しかも入院時に咽頭粘液の培養により A 群溶連菌を検出し得た症例である。なお薬剤効果判定のため、臨床症状の観察はもちろんのことながら、毎日咽頭溶連菌の培養を行ない、菌の発育の有無を確認した。

Penimepicycline の投与は一部は患者の入院初期より投与し、一部は最初に他の薬剤を投与したにもかかわらず菌陰性とならない症例、つまり他の薬剤での無効例に対して使用した。

投与方法は全例、経口投与で 20~25 mg/kg を分4/日とし、原則として7日間、一部に5日間で投与した。

また患者は 1~10 才の小児である。

その結果、14 例中 13 例において咽頭溶連菌の培養成績が陰性となり、臨床的には全症例が有効であり、なんらの合併症も再発もみられなかつた。なお最初の投与で無効であつた1例は、その後約 35 mg/kg に増量経口投与した結果、培養成績は陰性となつた。

また、副作用としては本剤の投与によつてはなんらの

認むべきものはなかつた。

次に、猩紅熱患者から分離したA群溶連菌219株に対する感受性を測定したが、その最低発育阻止濃度はほとんどが0.0125~0.025 mcg/mlであり、Tetracycline耐性株に対しても低濃度で発育を阻止している。

(115) TC系新製剤 Penimepicycline (Hydrocyclyne)に関する2, 3の検討

中 沢 進・岡 秀
佐 藤 肇・平沢与枝子
昭和大学小児科, 都立荏原病院小児科

新 井 蔵 吉
昭和大学中研細菌部
神 田 修 次
昭和大学成人病研究所

(誌 上 発 表)

従来のTC系製剤に比較して溶解度の高いTCのpiperazine誘導体4'-(β -hydroxyethyl)-diethylendiaminomethyl TC 1 mol (62.6%)とPCV 1 mol (37.4%)の酸、塩基結合の新抗生剤であり、水に対する溶解度が優れ、PC, TC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が特徴の1つとされている。

内服と筋注用の両剤があるが今回は筋注用製剤を使用しての一連の成果に就いて報告した。

- 1) 最近分離したTC耐性コアグラージェ陽性ブ菌に対し、TC, Mepicyclineより感性であった。
- 2) 本剤筋注後は速やかに吸収され、250 mg筋注時の血中濃度のpeakは15分目にあり、1時間目でもかなり高度の血中濃度を維持し、7時間目まで測定可能であった。
- 3) 小児急性感染症6種類、73例を本剤の筋注を主体として治療し、約90%に本剤による臨床効果を認めることができた。
- 4) 小児の筋肉内注射時の疼痛は現在市販されている他種筋注用TC製剤に比較して軽度であり連続注射が可能であった。

(116) Penimepicyclineの基礎的及び臨床的検討

石山俊次・坂部 孝・古橋雅一
高橋右一・笠置 達・長崎祥佑
川上 郁・中山一誠・岩井重富
岩本英男・大島聰彦・鷹取睦美
日本大学石山外科

(誌 上 発 表)

Penimepicyclineは新しいTC系誘導体で、耐性ブ菌に有効で、経口のみならず、筋注投与可能であるという。我々は病巣分離ブ菌および大腸菌についてPenimepicyclineに対するMICを測定し、その感受性分布およびPC-G, HCl-TC, CTCとの相関関係を調べ、血中濃度、尿中排泄を測定し、次いで臨床に使用して良い結果を得た。

1. 外科病巣より分離した病原性ブ菌および大腸菌についてHeart infusion agarを用いた寒天平板希釈法によりPenimepicycline, PC-G, HCl-TC, CTCに対するMICを測定した。Penimepicyclineに対しては、ブ菌50株の内0.1~3.12 mcg/mlで発育が阻止されるもの25株(50%)で、0.1 mcg/mlで7株(18%)、1.56 mcg/mlで11株(22%)が発育を阻止された。また100 mcg/ml以上の高度耐性株は17株(34%)あるが、PC-G(50%)、HCl-TC(62%)、CTC(52%)にくらべて少数である。PenimepicyclineとPC-G, HCl-TC, CTC各々との相関関係をみると、低濃度においてはほぼ同等の様相を示すが、他3剤において高度耐性株の幾株かがPenimepicyclineに1.6 mcg/ml前後に感受性を有する。

大腸菌に就いてはPenimepicyclineに対し6.25 mcg/mlで発育が阻止されるものが7株(13%)あるが、37株(71%)と大部分が100 mcg/ml以上に耐性を有し、PC-G, HCl-TC, CTC各々とほぼ交叉耐性が成立する。

2. 成人男子2名に各々Penimepicycline 500 mgを筋注し、その血中濃度及び尿中濃度を*Sarcina lutea* PCI 1001を用いたCylinder plate methodで測定すると、平均値で、15分後に最高0.49 mcg/mlに達し、30分後0.39 mcg/ml、6時間後0.04 mcg/mlであった。尿中排泄は1~3時間で最高8.61 mgを示したが6時間までの尿中回収率は5.35%であった。

3. 次に外科的疾患7例にPenimepicyclineを使用してみた。投与量は経口時1日1.0 g分4で筋注の場合500 mg、1~2回/日であった。効果判定基準にもとづき、判定した結果は、5例(70%)に有効であったが、アレルギー症状、筋注時疼痛などを訴えるものは無かつた。

(117) Hydrocycline の基礎的研究なら
びに臨床試用成績について

河原崎 篤・酒井克治・中尾純一
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)

(誌 上 発 表)

まず, Hydrocycline 500 mg を1回経口投与したのちの Hydrocycline 血清中濃度を測定した。この測定には, *Staphylococcus aureus* 209 P 株を検定用菌とする鳥居・川上の重層法をもちいた。すなわち, 投与後4時間目には 1.82 mcg/ml の Hydrocycline を血清中に証明し, 24時間後にもなお 0.25 mcg/ml の Hydrocycline が証明された。

Hydrocycline 500 mg 1回経口投与後 24時間以内の尿中総排泄量は 158.7 mg で, これは投与量の 31.5% に相当する。

つぎに, 病巣由来ブドウ球菌 27 株に対する Hydrocycline および tetracycline の抗菌力を比較した。Hydrocycline 3.1 mcg/ml 以下の濃度では, ブドウ球菌の 27 株中 26 株 (96.3%) の発育が阻止されたが, tetracycline 3.1 mcg/ml 以下の濃度では, 同じブ菌 27 株中 12 株 (44.4%) の発育が阻止されたにすぎない。それゆえ, これらブ菌 27 株に対しては, Hydrocycline のほうが tetracycline よりもすぐれた抗菌力を示したといえる。

しかし, 大腸菌, クレブシエラ, 変形菌および緑膿菌のほとんどは Hydrocycline に高度耐性であった。

Hydrocycline は, その 2,000 mcg 中に phenoxymethylpenicillin 748 mcg, すなわち 1,196 単位を含んでいる。この phenoxymethylpenicillin を不活化するために必要な penicillinase は 1,196 単位である。われわれは, Hydrocycline 2,000 mcg に対して上述のごとき必要量の約 8 倍にあたる 10,000 単位の penicillinase を作用させたのちの抗菌力を測定してみた。この操作によつて, Hydrocycline 中の phenoxymethylpenicillin が不活化され, ひいては tetracycline のみの抗菌力が示されるものと考えられたが, この抗菌力は, tetracycline のそれよりもすぐれていた。

外科的感染症 4 例に Hydrocycline を試用した結果, 3 例が有効, 1 例が無効と判定された。

臨床 4 例と, 血清中濃度測定のために Hydrocycline を投与された 6 例, 合計 10 例のうち, 1 例が Hydrocycline 投与後, 悪心, 嘔吐および頭痛を, また 2 例が悪心のみを訴えた。しかし, 薬剤の投与を中止すれば, これ

らの愁訴は消失した。

(118) Idrociclin の臨床使用成績

柴田 清人・花井卓雅
吉田 国二・斎藤道夫
名古屋市立大学医学部第一外科
(主任:柴田清人教授)

(誌 上 発 表)

Phenoxymethylpenicillin と Tetracycline との合剤である Idrociclin は Penicillin の Bactericidal な作用と Tetracycline の Bacteristatic な作用との相乗効果により広い抗菌スペクトラム, 耐性獲得の遅延を考慮し, 合剤とされたものと考えるが, 現況では Tetracycline, Penicillin の各種細菌に対する感受性を考えて見るとその効果は余り期待しがたい。しかし起炎菌の推移のみが病態を決定するのではなくて各種 Factor が関連し, また菌種によつては試験管内, 生体内の抗生剤感受性も必ずしも一致しないことも多く経験している。今回は感受性成績は度外視し, 外科的表在性感染症 21 例に例用しその臨床使用成績を検討した。結果, 有効 11, 無効 9, 不明 1 の成績であつた。

(119) 泌尿器科領域に於ける Penimepicycline (ハイドロサイクリン) の検討

大越正秋・名出頼男・川村 猛
川上 隆・鈴木恵三・長久保一朗
慶応大学泌尿器科

(誌 上 発 表)

Tetracycline と phenoxymethyl penicillin の塩である hydrocycline の泌尿器科領域に於ける効用の有無を検討した。

まず, 感受性検査では hydrocycline と tetracycline-HCl を比較すると, hydrocycline のほうが, MIC が約 2 倍高い株が, グラム陰性桿菌では大部分を占めることが判つた。このことは gram 陽性球菌で示されたことと云われる tetracycline と phenoxymethyl penicillin の協力作用が, gram 陰性桿菌では全く見られず, 結局含有する tetracycline の量のみが有効成分であるということになる。しかし, この薬剤は筋注に使用した場合, 局所の持続性疼痛が少く, 硬結も少いので, tetracycline 適応症に於ける筋注薬剤としては, 患者に与える苦痛が少ないという利点があり, これがこの薬剤の特徴と考えられる。

(120) 産婦人科領域における Penimepicycline(Hydrocyclyne) の臨床的検討

張 南薫・砂田裕和
国井勝昭・伊藤達也
昭和大学産婦人科学教室

(誌上発表)

Penimepicycline(PMC) は Tetracycline の難溶性を Aminomethylation によつて水易溶性とした hydroxy-ethyl-diethylen diaminomethyl tetracycline 62.6%, Phenoxymethylpenicillin 37.4% を化学的に結合させて得られた塩である。我々は、本物質につき、基礎的、臨床的検討を加え、次の結果を得た。

1. 病巣および尿路由来病原菌に対する感性態度をディスクで検討したところ、ブドウ球菌 11 株に対しては、10 株が感性で、PC, TC, CP, EM, SM よりも感受性株が多かつた。腸球菌 10 株に対しても、9 株が感受性で、PC, TC, CP, EM, SM, LM よりも感受性株が多い。大腸に対しては感受性が低い。

2. 家兎における筋注後の血中抗菌価を、稀釈法および重層法により、TC HCl, PC と比較すると、投与後の菌吸収は速やかで 15 分目にピークに達し、PC に近い値を示し、減衰も速やかであるが、PC よりおそく、TC に近くやや緩やかなカーブを画き、PC, TC の中間的な血中抗菌価の推移を示す。

3. 人体における血中濃度は、250 mg 筋注後、15 分目に 6.4 mcg/ml のピークに達し、8 時間目まで有効濃度が証明された。

4. 尿中排泄は速やかで、250 mg 筋注後、6 時間以内に 77.6% が尿中に排泄され、24 時間で 84.62% が尿中より回収された。

5. 12 時間間隔で連続的に筋注した場合、その血中濃度の消長は、ほぼ一定のカーブを画き、安定した吸収・排泄状態を示した。

6. ラットにおける臓器内濃度は、腎、血清、肺、心、脾、肝の順に高い。

7. 母乳中には血中よりおくれて移行し、最高血中濃度の 1/4 程度が証明された。

8. 筋注後、10 分目より臍帯血、胎盤等の胎児循環血中に移行し、母体血中濃度の 25~70% が、10 分より 7 時間の時間帯内に証明された。

9. 骨盤内感染症、乳腺炎等の婦人科的感染症 11 例に対し、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 2 例の結果を得、感染予防 9 例中 8 例に有効例を認めた。

10. 副作用として、筋注後、発疹を認めたもの 1 例があり、また、数例に注射部位の疼痛を訴えたものがあつた。

(121) Penimepicycline(Hydrocyclyne) に関する臨床的研究

藤森速水・山田文夫
永田治義・米川和作
大阪市大産婦人科

(誌上発表)

Penimepicycline(Hydrocyclyne) はペニシリンおよびテトラサイクリンの結合した形をもつ 1 新抗菌性抗生物質である。これを産婦人科領域において感染予防実験 29 例、感染治療実験 10 例に試用した。原則的投与法は 1 回 250 mg 1 日 4 回内服または 1 回 500 mg 1 日 2 回筋注によつた。血中濃度測定によると前者では 2 時間、後者では 1 時間目にピークをみとめた。臨床的副作用としては軽度の悪心嘔吐 2 例をみたのみである。また腎機能(PSP 試験、クレアチンクリアランス)、肝機能(黄だん指数、GOT, GPT, BSP 試験)、一般血液所見に格別の異常を来さなかつた。臨床効果を検討するに感染予防実験ではその対象中に感染の機会の多い子宮頸癌根治手術例なども含まれていたがすべてに良好な感染予防効果のみとめた。感染治療実験では 1 例を除き有効であつた。その起炎菌は *E. coli*, *Staphylococ.*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* などであつたが無効例は *Proteus* であつた。なおディスクによる感受性試験で PC-G に耐性のもの 9 例、TC に耐性のもの 7 例であつたが両者に共通して感受性をみない 7 例中 6 例に臨床効果(炎症症状の寛解、治癒傾向)をみとめた。これらの事実より臨床的に本剤は PC および TC の単なる合剤ではなく PC および TC の結合した新しい型の抗生物質ということが出来るを考える。すなわち本剤は互いに抗菌スペクトルを異にする、bacteriocidal な作用をもつ PC と、bacteriostatic な作用をもつ TC とが結合したもので両者の効果を併せ発揮するものと考えられ、副作用のすくないこと、有効率の高いこと等と併せ考えて臨床応用するに足る新抗生剤と云うことが出来よう。