

## 第 17 回 日本化学療法学会総会 一般講演 II

期 日 昭和 44 年 4 月 24~26 日

会 場 大阪厚生年金会館

会 長 大 久 保 滉 (関西医大教授)

### G-61~69 腎 毒 性

#### G-61) 腎機能障害患者にたいするゲン タマイシン投与について

吉 岡 一・松田 一郎  
村 山 隆 志・新川 詔 夫  
北海道大学医学部小児科学教室

腎不全患者の管理にあたっては、GM の投与が必要な局面が時々おこってくるが、この抗生物質は毒性が強いといわれているので、投与方法には十分な注意が必要であろう。

健康小児 1 名、腎疾患ではあるが腎機能の正常と思われるもの 4 名、種々の程度に腎機能障害をみとめるもの 5 名の合計 10 名に GM 1 mg/kg を 1 回筋注して、その後の血中濃度の消長を検索した。注射後 1 時間からの測定では、いずれの場合も最高血中濃度は 1 時間目にあり、その値は 3.2~9.4 mcg/ml で、腎不全者と腎機能正常者 (腎健者) ののあいだに差異を認めなかつた。しかし、血中濃度の低下は腎不全者では遅れ、半減期間が腎健者では 1.0~1.4 時間であつたのに、GFR 70 ml/分の症例 6 は 2.0 時間、15.5 ml/分の症例 7 では 12 時間、5 ml/分の症例 8 では 27 時間、1 ml/分の症例 9 および腎別後の症例 10 では、それぞれ 38 および 42 時間であつた。これらの数値を整理すると両者の対数値のあいだに直線的な相関があるようで、具体的にいうと、GFR 値がある数字以下に低下すると、半減期も急激に延長しはじめることがわかる。

すなわち、腎不全患者に GM を投与する時は、患者個々の腎機能を考えて量と間隔を決定すべきで、量は 1 mg/kg でよく、投与間隔は半減期の 2 倍以上とすべきであろう。半減期は GFR から上記の関係により計算可能なので、GFR を参考にするとよい。すなわち、10~30 ml/分では 24 時間ごと、10 ml/分以下では 48 時間ごと、人工透析患者では週 2 回透析後、などが目安になる。

次に、症例 8 の経過中、1 カ月の間隔でカニューレ部の化膿症と緑膿菌性敗血症を合併し、それぞれの場合 GM を 780 mg および 680 mg、合計 1,460 mg 使用した。その結果、難聴と脱毛を副作用として認めた。血中

濃度は前者で 16 mcg/ml、後者で 10~13 mcg/ml が相当期間持続したものと思われた。なお、GM の副作用としての脱毛は記載がなく本症ではじめてと思われる。

#### G-62) 腎機能不全時の抗生剤の動態 (第 5 報)

土 田 亮・山作房之輔  
木下康民・渡部 信  
新潟大学医学部木下内科教室

Macrolide 系、及びその近縁物質である、Lincomycin (LCM)、Clinimycin (CLM) 及び Rifampicin (RFM) の腎機能不全時の体内動態について比較検討した。

LCM は 500 mg、CLM、RFM は 300 mg ずつ内服させ、それぞれ 3 例についての平均血中濃度は、腎機能正常群では LCM、RFM のピークは 1.9 mcg/ml、2.3 mcg/ml、LCM は 4.7 mcg/ml であつたが、12 時間後にはいずれも 1 mcg/ml 以下になり、血中濃度半減期は CLM 3.6 時間、RFM 4.6 時間、LCM 6.0 時間であつた。GFR 10 ml/min. 以下の腎機能高度障害群の平均血中濃度推移は RFM のピークが 39 mcg/ml に上昇し、LCM の血中濃度半減期は 10.5 時間に延長したほか正常群と大差なかつた。9 時間までの平均尿中回収率は、正常群では CLM、RFM は 10~15% 程度、LCM は 1% であつたが、腎機能高度障害群の尿中回収率は 3 剤とも正常群の数分の 1 ないし 1/10 に減少し、RFM は約 3%、CLM は 1%、LCM は 0.4% であり、尿中回収率は腎機能低下に伴ない相当減少するにもかかわらず、血中濃度より、半減期延長が著明でないことが共通しており、すでに報告した Penicillin 系、Cephalosporin 系、Aminoglycoside 系抗生剤と異なる点であつた。Macrolide 群、並びにその近縁物質は内服時には吸収の状態により血中濃度、尿中回収率に個人差が大きいので、注射用 LCM を用い腎機能正常群、高度障害群、Kiil 型人工腎血液透析群に於ける動態の詳細を検討した。

血中濃度は高度障害群で最も高く、次いで血液透析群、正常群の順となり、血中濃度半減期には大差なく、高度障害群の尿中回収率は正常群の約 1/5 に減少した。さらに KUNIN 等の方法で LCM クリアランス (Cs) は 142 ml/min.、高度障害群では正常群の約 1/2 に減少し、

正常群の LCM 腎クリアランス Cr は 77 ml/min. で、高度障害群では約 1/20 に著減したが、Cs-Cr、すなわち腎外クリアランスは両群でほぼ等しく、血液透析群の Cs から高度障害群の Cs を引いた値 16 ml/min. が LCM の人工腎クリアランス値と考えられた。

正常群の血中からの減少率に対する腎からの減少率の割合、すなわち Kr/Ks は 0.54、高度障害群 0.07 で、結局、LCM の腎外排泄は正常群では約 50% に対し、高度障害群では 93% を占めることが判明した。

Macrolide 系及び近縁物質の腎外排泄の大部分は肝を経て胆汁中への排泄が考えられるので、RFM 300 mg 内服時の血中濃度、尿中排泄を、Al-p, GPT を指標とした肝機能障害を有する 4 例について比較検討したが、RFM 内服時の血中濃度、尿中排泄量と臨床検査として用いられる Al-p, GPT の間に相関は認められなかつた。

〔追加〕 清水喜八郎 (東大吉利内科)

Rifampicin は肝において desacetyl-rifampicin に代謝されるわけで、肝障害があると、その代謝はおさえられるので、血中濃度と肝障害との間に関係あるように考えられる。またその代謝も個人差があると思うので、その点について考慮して検討をおこなつていただきたい。

### G-63) 抗菌剤の腎毒性の研究

第 1 報 カナマイシン-アルギン酸ソーダ障害腎における各種酵素系の変動

大越正秋・名出頼男・川村 猛

新村研二・中菌昌明

慶大泌尿器科

Kanamycin と algin 酸 Na の併用による、急性腎不全については先年来研究が進められて来ている。

我々は、この系を用い、急性腎不全時におこる各種酵素系の変動を検討したので発表する。

先ずラットに Kanamycin と algin 酸 Na を投与し脱水状態とし、実験的腎障害を起こした。次に、この障害腎に関し、腎組織呼吸 glutaminase, alkaline phosphatase, LDH, aminoxidase 等の活性変動を生化学的に追求した。また肝の組織呼吸との比較において、この種の毒性の腎に対する臓器特異性についても検討した。

### G-64) 急性腎不全の発生病理に関する研究 (第 3 報)

KM・アルギン酸ソーダ併用による急性腎不全の細胞化学的研究

上田豊史・高松忠二・森田一喜朗

後藤宏一郎・平田 弘・平田耕造

百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

KM. アルギン酸ソーダ併用による急性腎不全の発生病理追求のため、障害腎の細胞化学的研究を行なった。実験動物は家兎を用い、KM 筋注、アルギン酸ソーダ点滴静注により急性腎不全を惹起せしめ、障害腎について蔗糖密度勾配法により細胞分画を行なった。なお KM およびアルギン酸ソーダの腎細胞内とり込みは  $^3\text{H}$  標識薬剤を用いて追求したが、この結果 KM, アルギン酸ソーダの同時投与により両薬剤とも腎における細胞内とり込みは増加する。また、とり込まれた薬剤は細胞内において、lysosome に濃縮されるということを確認した。

次に正常腎および障害後 30 分から 24 時間までの腎を、数回の冷凍遠心によつて顆粒成分と可溶成分に分画し、その各々について酸性フォスファターゼの活性値を測定した。この実験により障害腎でも障害後 12 時間くらいまでは、この酵素の total activity は不変であるが、その細胞内局在性が変化する、すなわち、顆粒成分から可溶成分に移行していることを認めた。このことはこの酵素を保持している lysosome に変化が起つていることを示すものと考えられる。

なお、lysosome 分画について 37°C, 10 分間 incubate 後の測定値を available activity としてとり、その経時の変化を観察したが、この値は障害腎で上昇しており、lysosome 膜の安定性が失なわれていることを確かめた。

われわれは上記の実験により、この Model における薬剤の細胞内第 1 攻撃点は、近位尿細管細胞の lysosome であり、この構造の破壊による加水分解酵素の放出、そしてそれによる細胞の自家融解的過程が、尿細管上皮細胞の変性、壊死に重要な意味を有することを認めた。

〔質問〕 木下康民 (新大二内)

1) KM とアルギン酸ソーダが尿細管腔で結合、沈澱を生ずることが、腎傷害惹起をどのような機序でひきおこすのか。このような結合沈澱物が尿細管に吸収されるとは思えないが。

2) もし、この結合沈澱物が腎傷害の Trigger であるということであれば真の傷害機序はどうであるか。

〔答〕 平田耕造 (九大泌尿)

1) 尿細管腔で生じた巨大な重合物がそのまま細胞内にとり込まれるとは考えられない。細胞内で障害を起すのはこの重合物ではなく KM 単独であるということも充分に考えられる。ただこの管腔の閉塞が薬物の細胞内にとり込みに重要な factor となり細胞内での変化は lysosome が主であると考えておる。

2) 単なる尿細管腔の閉塞であればこのように急激な細胞の変化は起らないと考える。この点でも lysosome 内加水分解酵素の関与を考慮に入れなければ説明し難いのではないか。

3) 基底膜の変化は全くなく、shock などの factor は考えていない。

4) 刷子縁の崩壊はかなりみられたが、その原因については、結論を得ていない。私個人としては機械的な力によるものではないかと考える。これはアルギン酸ソーダ単独でも、またゼラチン製剤単独でも高度に起るが、上皮細胞自体の内部構造の変化は認めなかつた。

〔質問〕 鮫島 博 (九大泌尿)

腎の組織学的変化は reversible なものかどうかお伺いする、私共も現在 Gentamicin について電顕的に追求している。

〔答〕 平田 耕造 (九大泌尿)

たしかに reversible である。7 日目にみた腎組織でもすでに光顕、電顕で、はつきりした尿細管上皮細胞の再生像がみられた。これは臨床的経験からも確実なことと考える。

〔質問〕 中 蘭 昌 明 (慶大泌尿)

1) Alk. phosphatase の Soluble phase の activity は相当にばらついていないか。

2) Soluble phase に入ってくる enzyme activity は他の薬剤によつて影響されることはないか。私達の研究室では steroid にて activity の低下をみているが、この点はどうか。

〔答〕 平田 耕造 (九大泌尿)

酸性フォスファターゼの free activity にはたしかにかなりのばらつきがあつた。しかし障害後 24 時間位までは total activity はだいたい同一で有意の差は認められなかつた。

〔質問〕 平田 耕造 (九大泌尿)

1) *In vitro* での  $O_2$  uptake は *in vivo* でのそれと全く異なつた成績であつたが、この点はどのように考えておられるか。

2) 尿細管上皮細胞の崩壊があれば、 $O_2$  uptake が低下するのは当然であり、 $O_2$  uptake の低下は 2 次的なものではなからうか。われわれは 1 次的な変化はやはり lysosome の変化であると考えておる。このように考え

れば *in vitro* と *in vivo* の相違も解釈がし易いのではなからうか。

3) ステロイドによるライソゾーム活性の抑制はこの腎不全発生防止に我々も興味をもっているが、この点については、もう少し考察しなければならぬ。

〔答〕 新村 研二 (慶大泌尿)

*In vitro* で Argimate を加えることにより KM の毒性が一時おさえられるのは Arginate と KM の結合によりキレートの状態 KM の毒性発揮が一時、おさえられると考える。

### G-65) 急性腎不全の発生病理にかんする研究 (第 4 報)

アミノ糖類抗生物質の腎毒性について

上田 豊史・高松忠二・森田一喜朗  
後藤宏一郎・平田 弘・平田 耕造  
百瀬 俊郎

九州大泌尿器科

アルギン酸ソーダと KM の併用によるほぼ確実に急性腎不全を惹起しうることは報告しているが、今回アミノ糖類抗生物質についてその腎に対する影響について、血清化学的、組織学的検討を加え、また、いつぼう、アミノ糖類抗生物質は *in vitro* でアルギン酸ソーダと一定の法則性をもつて結合することをしり、この結合力が、アルギン酸ソーダとの併用時には、意味があるのではないかと考えている。なおアミノ糖抗生物質を単独投与し、早期の段階における超微細構造について検討し、尿細管上は細胞にある程度共通した特殊な形態学的変化の生じることを知り、これがアミノ糖類抗生物質の化学的特性と関係があるのではないかと考えている。

〔質問〕 大越 正秋 (慶大泌尿)

アルギン酸ソーダ併用時の腎毒性は KM と KDM での程度の差があるか。

〔答〕 山作房之輔 (新大木下内科)

アルギン酸ソーダと併用時の腎毒性発生の KM と KDM の量的関係は 7 日～10 日間併用時に KM は 150 mg/kg では激しい腎不全を起こし、KDM は 100 mg/kg では同様の变化を呈するが 50 mg/kg では著明な腎不全は発生しなかつた。

〔質問〕 山作房之輔 (新大木下内科)

KM アルギン酸ソーダ併用時の腎毒性は両者が結合しなければ起らないか。低分子デキストラン KM と併用時にも腎毒性が増強するが、デキストランには COONa が存在しないことをどう解釈されるか。

〔答〕 平田 耕造 (九大泌尿)

KM アルギン酸ソーダ併用による障害腎では、両薬剤が正位尿細管腔内で結合し、閉塞を起すことが重要な因子であると考えられる。KM と Dextran との併用による腎障害も本質的には同一のものかも知れないが、時間的な factor が問題であり、KM アルギン酸ソーダの結合は大きな特長をもつた変化である。

〔質問〕 鮫島 博 (九大泌尿)

KM アルギン酸ソーダ併用による腎障害はリパーシブルなものかどうか。もしリパーシブルとすれば正常の状態に戻るのにどのくらいの期間を要するか。われわれは Gentamicin による腎障害についてこの問題を検討している。

〔答〕 平田 耕造 (九大泌尿)

Reversible と考える。われわれが障害腎作製のために使用した量で、100% に障害を起してはいるが、全例死亡した訳ではなく、1 週間目の腎組織ですでに、光顕的にも、電顕的にも尿細管上皮細胞の再生像がかなりみられた。これらの事実からこの種の腎障害は十分に reversible と考えるが、これは今までのわれわれの臨床例からみても確実である。

〔追加〕 井口 潔・池田恵一・高橋正俊

(九大井口外科)

アルギン酸輸液時に腎毒性抗生物質が投与されると腎不全を起すことが明らかになってきた。アルギン酸輸液は我が教室において研究開発されたものである。特に我々はこの点に関心をもっているが、この問題の発生機転については、特に九大泌尿器科の研究によつて啓発されるところが大きかつたことを、特にこの席からお礼申上げたい。

さて、アルギン酸、カナマイシン併用時の腎不全発生を予防するための 1 つの手段として、我々はかねてより 1 つの構想をもつて研究してきた。すなわち、アルギン酸のモノマーと構造類似の物質をアルギン酸と共存させることにより、カナマイシンとアルギン酸との結合を阻止させようとするものである。その結果、グルクロン酸ソーダ、サルチル酸ソーダ、醋酸ソーダは、いずれもアルギン酸、カナマイシン結合を阻止することがわかつた。生体に大量用いても副作用がないという見地から、グルクロン酸ソーダをアルギン酸ソーダに 10:1 の割合で溶解させたものを用いた場合、九大百瀬教授開発の実験的腎不全発生実験において、腎不全の発生を認めなかつた。今後の臨床問題解決策の 1 つとして、研究の価値あるものと考え、研究を続けたい。

## G-66) 抗生剤の腎毒性にかんする研究

上田 泰・松本文夫・中村 昇  
齊藤 篤・野田一雄・大森雅久  
古屋千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

腎毒性を有する抗生剤は多く、その程度にも強弱があるが、今回は腎毒性が中等度ないし軽度の抗生剤から Colistin (CL), Aminocyclitol (AMD), Cephaloridine (CER), Kanamycin (KM), Gentamicin (GM), Tetracycline (TC) を選択し、これら薬剤の併用による腎への影響について検討を行なつた。

体重 130 g 前後のウィスター系ラットを各群 10 匹ずつ用い、下記方法で連続 21 日間筋注し、尿蛋白、尿滲透圧、尿素窒素、腎組織所見について検討した。併用投与群は 1) KM+CL 群、2) CL+GM 群、3) AMD+TC 群、4) KM+TC 群、5) CER+KM 群の 5 群で、別に各抗生剤単独投与群も作成した。投与量は併用群ではヒト常用投与量の 5 倍、単独投与群では 10 倍量を使用した。

成績：

1) 尿滲透圧：各群とも投与 5~7 日目より尿滲透圧の低下を示し、単独投与群に比し併用投与群で強く 36~57% の低下を認めた。

2) 尿蛋白：単独投与群のうち CER, KM, GM, TC が投与 3 週間後でも尿蛋白陰性であつたのに比し、併用群では各群とも投与 2 週間目より尿蛋白は痕跡~陽性を示した。

3) 尿素窒素：併用群では投与 2 週間目より BUN はやや上昇し、3 週間後の変化は単独投与群より高く CL+KM 群、CL+GM 群、AMD+TC 群では 35~45 mg/dl であつた。

4) 腎組織所見：単独投与群に比し、併用群は腎組織変化が強く、とくに KM+CL 群で尿細管上皮の脱落、膨化、空胞変性が著しく一部に壊死を認めた。

以上、各抗生剤について単独投与群と併用群について諸検討を行なつたが、一般に併用群に腎障害の程度が強く認められた。この点から病腎はもちろん、健腎においても、腎毒性のある抗生剤を併用する際は、十分な考慮を払うべきである。

### G-67) 抗生剤の腎毒性に関する研究 (第4報)

木下康民・山作房之輔・和田十次  
江部達夫・薄田芳丸・北原克之  
武田元

新潟大学第2内科

私共は KM または KDM とアルギン酸ソーダを併用することにより、腎傷害、主に近位尿細管の傷害が増強することを報告したが、さらに同じ Aminoglycoside 系抗生剤である SM とアルギン酸ソーダとの併用、および KM, KDM または SM と低分子デキストランとの併用による腎傷害について、家兎を用いて実験を行ない、比較検討した。1) 0.4% アルギン酸ソーダ 50 ml 10 日間静注群, 10% 低分子デキストラン 50 ml 10 日間静注群: 両群ともに蛋白尿, 白尿はほとんど出現せず, BUN の上昇は全く認めなかつた。腎組織像: アルギン酸ソーダ単独群では主に近位尿細管の上皮が変性, 崩壊して, 顆粒状ないし硝子様物質の充満した個所が見られた。この物質は PAS 染色強陽性で, 一部ヘマトキシリンに淡染するものもあつた。低分子デキストラン単独群では局在性に著明な, いわゆる Osmotic nephrosis の像を呈したが, 尿細管に顆粒状ないし硝子様物質は認められなかつた。2) SM 500 mg/kg 10 日間筋注群, SM, アルギン酸ソーダ 10 日間併用群, SM 低分子デキストラン 10 日間併用群: これらの3群では尿所見にほとんど異常を認めず, BUN の上昇も認められなかつた。SM の血中蓄積は軽度であつた。腎組織像: SM 単独群では近位尿細管の上皮は空胞形成, 稀に顆粒状壊死に陥り, 尿細管腔内に尿円柱を容れたところがあつたが, その傷害は KDM, KM にくらべて極く軽度であつた。併用群では各々の変化が加わつた所見であつた。3) KM 150 mg/kg 10 日間筋注群, KM, アルギン酸ソーダ 10 日間併用群, KM, 低分子デキストラン 10 日間併用群: KM 単独群では尿所見にほとんど異常を認めず, 併用群では蛋白尿, 血尿が出現した。BUN の上昇, KM の血中蓄積は単独群で認められなかつたが, 併用群で著明であつた。腎組織像: KM 単独群では近位尿細管の上皮は空胞形成に陥り, 一部硝子滴変性, 顆粒状壊死などが認められた。尿細管腔には硝子様乃至顆粒状の尿円柱を容れたところがあつたが, ヘマトキシリンに淡染するものはなかつた。併用群では各々の変化が加わつた所見であつた。4) KDM 150 mg/kg 7 日間筋注群, KDM 100 mg/kg, アルギン酸ソーダ 7 日間併用群, KDM 100 mg/kg, 低分子デキストラン 10 日間併用群: これらの3群ではい

ずれも蛋白尿, 血尿が出現した。BUN の上昇, KDM の血中蓄積は単独群でみられなかつたが, 併用群で著明であつた。腎組織像: KDM 単独群では KM 単独群とほぼ同様の所見であり, 併用群では各々の変化が加わつた所見であつた。

以上の実験成績は, 臨床上 KDM や KM を plasma expander と併用する場合, アルギン酸ソーダのみでなく, デキストランの併用によつても腎毒性の増強が考えられること, いつぼう, 同じ Aminoglycoside 系抗生剤でも SM ではほとんど増強されないであろうことを示唆するものと考えられる。

[討論] 大越正秋(慶大泌尿)

KM と KDM の毒性を比較するさい常用使用量に比例した量で実験して頂けると臨床上有益であると考えられる。

[答] 武田元(新大2内)

KDM 100 mg/kg 筋注群と KM 300 mg/kg 筋注群と比較しても腎傷害はほぼ同様の所見を呈するので, 抗菌力より KDM の投与量が少なくても, やはり KDM では, そうとう毒性が強いと考えられる。

[討論] 加藤繁次(東京歯大外科)

1) 一昨年 東日本化学療法学会総会に於いて, カナマイシン, テトラサイクリン, アミノ酸加アルギン酸ソーダの併用で術後急性腎不全が6例に発生し, うち2例が死亡したのでこの併用の危険であることを本学会に始めて述べ問題を呈出したが, 昨年これの動物実験を行ない, KM と他の代用血漿剤との併用も危険であることを発表した。そのさい, KM とアミノ酸加デキストランが腎不全の発生の危険が多いことを述べたが, その実験はやつておられるか。

2) 私もアミノ酸加デキストランが, KM との併用により, 先生と同じぐらいの率で, 急性腎不全が発生する結果を得ておる。

[追加] 上田豊史(九大泌尿)

アミノ酸加デキストランと KM の併用時における腎不全発生頻度につき家兎についての動物実験の結果を追加した。

### G-68) カナマイシンによると思われる 腎障害の3例

井上博・沢江義郎・白石元治  
九州大学第一内科

近年, Kanamycin (KM) の腎毒性について多くの報告がなされているが, われわれもこの2年間に3例の KM によると思われる腎障害例を経験したので報告す

る。

第1例 T.F. 77才, 男。約20年前から不整脈に気付き, 約1年半前から心不全症状を呈したが, 入院安静加療により消失した。しかし, 自宅療養で再び心不全症状をきたしたため, 再び入院した。

入院時, 浮腫が著明で, 脈搏 30, 不整, 血圧 98/56 mmHg, 胸水貯溜, 肺うつ血, 肝うつ血, が認められ, 硬化性心臓病による心不全と診断, 体温 38°C で肋膜炎の可能性も考えられたため, KM を 2.0 g/日, 総量で 4.0 g 使用したところ, KM 投与開始より3日目に尿量 400 ml, 4日目には 120 ml と著減したので, 直ちに KM 投与を中止した。しかし, 以後数日間は尿量 600~1,000 ml/日で, BUN 値が上昇し, 7日目には 122 mg/dl にまで達した。その後, 尿量も 1,500 ml/日前後となり, BUN 値も漸減し, 18日目には 31.5 mg/dl にまで回復し, KM による腎障害と考えられた。

第2例 N.M. 53才, 女。大腸菌による急性膀胱炎があり, DMC-TC 1.2 g, 2日間, 0.6 g, 2日間の経口投与で治癒しないため KM 2.0 g, 4日間, さらに 1.0 g, 8日間筋注したところ, 尿所見は軽快したが, 顔面に浮腫をきたし, 尿沈渣には顆粒円柱などの所見があり, KM による腎障害と考え, KM を中止したところ, 1週間後には浮腫などの異常所見が消失した。

第3例 K.Y. 18才, 女子高校生。穿孔性虫垂炎手術の後 20 日頃から最高 40°C の発熱をきたし, さらに麻疹様発疹をみ, 1週間後には黄疸も出現した。種々の治療が行なわれたが, 症状改善の傾向なく, 内科へ入院した。

入院時, 強度の黄疸(黄疸指数 90)と肝腫があり, 検査成績では, 尿はビリルビン尿であるほか著変なく, 末梢血は白血球増多(24,000)好酸球増多(11%)があり, 赤沈値 1時間 14 mm, CRP 強陽性で, 肝機能検査成績では, Al-P, GPT および LDH の上昇がみられた。

敗血症に中毒性肝炎を合併したものと考えて, KM 2.0 g/日と AB-PC 2.0 g/日とを併用したが, 解熱の傾向なく, 全身状態悪化を防止するため Dexamethasone を使用したところ, 一般状態改善したが, KM 投与 9 日目, 10 日目に尿量 850 ml/日, 800 ml/日と減少したので, 直ちに KM 投与を中止したが, 翌 11 日目尿量 70 ml/日と著減し, 浮腫が出現し, BUN 100 mg/dl, 血清 creatinine 5.3 mg/dl と上昇し, 12 日目には無尿となり, 肺水腫を来たして死亡した。

剖検では腎近位尿管上皮が腫大膨化ないし顆粒状変性が認められ, 管腔は狭窄, なかに硝子様物質が認められ, 諸家の報告にある KM 障害腎の所見に一致していた。

以上, 3例の KM によると思われる腎障害症例を報告した。

〔質問〕 小林章男(千大)

1) 血液培養の結果どんな菌が分離されたか。グラム陰性桿菌はいかがであるか。

2) グラム陰性桿菌敗血症のとき第1選択は KM+CL と思われるが, 安全な投与量および期間について何か御経験があつたらおききたい。

〔答〕 井上博(九大一内)

敗血症例の起炎菌の検出はこころみだが, 証明できなかった。

〔追加〕 上田泰(慈大上田内科)

1) 高年者に腎毒性抗生剤を用いるときは, たとえ腎障害がないと思われても高年者の生理的腎機能の低下がある。したがって腎毒性抗生剤の使用量は正常の 2/3~1/2 に減らして用いるべきであろう。

2) 腎毒性抗生剤間の併用は健腎と病腎の場合で違うか。薬剤の組合せについては充分考慮する必要がある。とくに腎障害のある患者(例えば慢性腎盂腎炎)ではこの併用は慎重にかつ, 使用量をへらして用いる必要がある。

## G-69) 抗生剤の骨髄毒作用について

長谷川 弥人

慶応義塾大学医学部内科

抗生物質による骨髄傷害の臨床例の報告は少なくないが, 骨髄傷害作用の有無を検する方法を検討したものはきわめてまれである。

私は共同研究者 安藤, 桜井, 板津, 陳とともに, 従来使用されている方法とともに新たに骨髄培養による方法を検討したので報告する。

ウサギに CP または TP を毎日 500 mg 投与しその間, 赤血球, 白血球, 血小板を測定し, さらに血漿鉄, 骨髄の赤芽球の%を測定したが, 10 日ないし 30 日間に有意の変動をみることが出来なかつた。この方法は長期観察という欠点と, 鋭敏でないことと, ヒトには危険の可能性がある。

次にウサギに毎日 30 mg/kg の CP または TP を経口または筋注で投与し, 1 週後に <sup>59</sup>Fe の血漿からの消失時間を観察した。50% 消失時間をみると, 経口投与群の一部に軽度の延長を認めた。

このウサギに引き続き CP または TP の投与を2週間続行し, その間の赤血球への <sup>59</sup>Fe の摂取率を観察した。その結果, やはり経口投与群の一部に摂取率のやや低いものがみられた。この方法はやや鋭敏であるが, ヒ

トにとっては危険を伴う可能性がある。

患者について CP または TP 投与例について網赤血球の変動を観察した。投与中にその減少の傾向がみられるが、中止すると回復の傾向がみられる。この方法は簡単であるが、他の条件に左右される可能性も多い。

そこでわれわれは骨髓培養法を採用して検討することにした。すなわち、ヒトまたはウサギを骨髓穿刺し、その骨髓液を組織培養し、それに被検体を加え 24 時間後に  $^{59}\text{Fe}$  の Heme への摂取率を比較する方法である。

初めにヒトの骨髓を用いて検討した。健康人および薬物による再生不良性貧血患者の回復期の骨髓を用い、CP, TP の種々の濃度を加えた。3 者の間に明かな差異をみとめることが出来なかつた。かつ CP では 64 mg/ml 以上、TP では 32 mcg/ml 以上で抑制作用がみとめられた。例数が少ないので、薬物傷害の骨髓はとくにこれらの薬物に過敏であるか否かの結論はさし控えたい。

次に各種疾患に CP を投与前、投与後の血清をこの方法で検討した。結果は肝硬変の症例で投与後の血清が投与前の血清に比し、抑制作用をみとめたが、他の症例では差異がなかつた。

最後にウサギ骨髓を用い、各種抗生剤の作用を比較した。PC, ABPC, CER, SM, KM では影響なく、CP, EM, TC, NA では高濃度でのみ、CL, Amphotericin B では比較的低濃度でも抑制作用がみとめられた。しかし、さらに多くの段階の濃度を用いて比較する必要がある。要するに、この方法は抗生剤の体内分布や代謝に関係なく、直接に骨髓に影響を及ぼすか否かの検査が可能であるし、またヒトの骨髓に対する影響を危険なしに行なえる利点がある。しかし個体差、種属差や実験条件その他をさらに検討すべき点があるので、さらに研究を続行したい。

#### G-70~79 併用、その他

#### G-70) Tanderil 併用時の Penicillin 類の生体内濃度変化について

西田 実・河島新一郎・村川武雄  
藤沢薬品中央研究所

私達は、各種 Penicillin 類 (PC) の血清蛋白への結合性について検討を行ない、その結合は可逆的であつて、血清蛋白との結合の高い他の薬剤が共存することにより、PC の結合が低下することをすでに報告した。

もし、このような現象が生体内においても生じるならば、血清蛋白との結合性の高いタンデリールを PC と併用した場合、PC の血中濃度が高まるのではないかと考えられる。

そこで、タンデリール併用時の PC 血中濃度増加の原因につき、両薬剤の血清蛋白結合との関連性を中心に検討し、次の結果を得た。

(1) ウサギにおける MCI-PC 血中濃度増加に必要な TDL 量は MCI-PC 20 mg/kg i. m. のとき TDL 20 mg/kg p. o. でやや認められ 50 mg/kg p. o. で単独時約 10 mcg/ml、併用時約 20 mcg/ml となり、約 2 倍 max 時点で高くなる。

(2) TDL 経口投与後、MCI-PC の投与時期と血中濃度変化とを調べると TDL 投与後 1~6 hr の間に PC を投与すると血中濃度増加が認められる (ウサギ)。

(3) MCI-PC は血清との共存に於いて力価が低下する。TDL を共存させることによりこれを回復できぬか検討した。ウサギ血清を用いて TDL 共存下における MCI-PC の力価を測定したが TDL により MCI-PC の血清中に於ける力価低下の回復は認められなかつた。

(4) TDL 投与ウサギから血清をとり MCI-PC を加えて TDL 投与前血清と比較し、力価の血清による低下の回復が生じるか検討したが投与前血清と同じ力価を示した。

(5) 蛋白結合の異なる各種 PC について検討したが、いずれも血中濃度の増加が同程度に認められた。

(6) 尿中排泄、胆汁中排泄が抑制されて血中濃度が増加したのかを明確にするため、これら排泄量をしらべたが単独と併用時に於いて有意差は認められなかつた。

(7) ブタゾリジンも血中濃度の増加が認められた。しかし同一方法でベンジダミンは変化は認められなかつた。

以上、TDL 併用時の血中濃度増加は蛋白との結合性に関連は認められず、また尿中、胆汁排泄の抑制による結果でもなかつた。この原因は組織への吸収、排泄、移行を動力学的に扱かう必要がある。現時点では TDL が PC の組織への移行速度を少しおさえる結果生じるのではないかと推定している。

#### G-71) 非ステロイド性抗炎症剤の急性感染症及び抗生剤療法に及ぼす影響 (第2報)

羽田 回・三木文雄・東 朋嗣  
岩崎 峭・尾崎達郎・杉山浩士  
塩田憲三

大阪市大第一内科

昨年の本総会において、Oxyphenbutazone 及び Bu-colome 投与時の PC-G 及び TC の吸収、排泄、臓器内濃度を、抗炎症剤非投与対照と比較した結果、PC-G の

血清中及び組織内濃度が、抗炎症剤投与により上昇することを認め、また抗炎症剤投与によつて家兎網内系機能は特に変化せず、いつぼう、マウス実験的敗血症に対するPC-Gの延命効果は抗炎症剤により、かえつて低下する成績を報告した。

今回は、非ステロイド性抗炎症剤投与、グロココルチコイド投与及びそれらの抗炎症剤非投与対照動物において

- 1) 抗体産生能
- 2) 血清蛋白の諸種抗生剤に対する結合能
- 3) プ菌性皮下感染症に対する抗生剤の効果

等、感染症治療にかんする諸因子を比較し、抗炎症剤投与の感染症に対する影響をさらに検討した成績を報告する。

### G-72) 抗生剤とリゾチームの併用効果、動物実験を中心に

中村 隆・松本 慶蔵

横山 紘一・西岡 きよ

東北大学中村内科

細菌溶解酵素であるリゾチームは、*in vivo*においても種々な効果が挙げられている。

私共は最近開発された抗生物質4剤 (Cephalexin, MFI-PC, Clinimycin, Doxycycline) とリゾチームとの併用効果に関し、Mouse ブドウ球菌感染系を用いた *in vivo* 治療実験を行なった。

実験方法：平均体重 10 g, dd 系マウスを1群6匹使用した。黄色ブ菌 Smith 株を用いて 2% ムチン加ブイオンにて 0.2 mg/ml の菌液を作製し、その 0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。抗生剤及びリゾチームの投与は、初日はブ菌接種直後、2日目より1日1回投与を計5日間行なった。抗生剤は全て経口投与で、リゾチームは腹腔内或いは筋注投与を行ない、リゾチーム投与量は 500 mg/kg とした。治療効果の判定はマウスの生存日数で行なった。

結論：マウスブ菌系感染の場合では、

- (1) リゾチーム単独での治療効果はない。
- (2) リゾチームとの併用効果は抗生剤により差があり、最も明瞭なのは Cephalexin で、軽度ながら併用効果の推定されるものは MFI-PC であり、Clinimycin, Doxycycline においては併用効果は認められなかつた。

(3) 併用効果が明らかな Cephalexin においては、リゾチーム接種部位により併用効果は異なるが、菌接種部位とリゾチーム接種部位が同一の場合、ことに併用効果は著明である。

以上の成績は、細胞壁作用物質である PC 系, Cephalosporin C 系抗生剤とリゾチームとの併用効果があるとする従来の *in vitro* 成績と一致するものであり、諸外国の報告並びに中沢らの成績と本質的に異なるものではない。向後臨床の場合でのこの事実を解明したいと考えている。

〔質問〕 樋口 正士 (久大泌)

1. 細菌細胞壁合成阻害剤の抗生剤と Lysozyme の併用療法時の Bacterial L-form の出現具合は。

2. 投与中止後の再検は。

〔答〕 横山 紘一 (東北大中村内科)

治療終了後長期の観察は本実験では行なっていない。L型菌に対しては、今回の動物実験では実験していない。

〔答〕 松本 慶蔵 (東北大中村内科)

L-form については実際になかなか分離が困難であるが、human level のほうがむしろ面白いのでその点解明したいと考えている。この実験は 10 日間追跡してある。5日間治療である。

### G-73) 抗生剤と酵素剤との併用に関する検討、特に Proctase との併用について

北本 治・深谷一太・友利玄一

東大医科研内科

蛋白分解酵素は抗生剤と併用してその病巣内浸透性を亢進せしめ、治療上有利に働くことが実験的にみとめられている。酵素としては従来 Trypsin, Bromelain, Streptokinase などがとりあげられているが、今度 *Aspergillus niger* の生産する蛋白分解酵素である Proctase について、2, 3 の抗生剤との併用を実験的に試みたのでその成績を述べる。

ブイオン中に Proctase を入れ、経過を追つて吸光度を測定しブドウ球菌の発育を観察すると、Proctase 添加群では初期の発育がかなり抑制されたが、後に到つて差はみとめられなくなつた。MCI-PC 0.4 mcg/ml 含有培地で比較すると、後期に到つての菌の発育が Proctase 添加群のほうでかなり著しかつた。

黄色ブドウ球菌の MCI-PC に対する感受性におよぼす酵素剤添加の影響をみると、Trypsin 添加で MIC 値は平板1枚小となつたものが多くみられ、さらに Proctase 添加で平板 2~3 枚の差を示したものが僅かながらみとめられた。同様の MIC 値測定を AB-PC について行なつたものでは、Trypsin で MIC 値の小となつたものがみとめられたが、Proctase 添加ではあまり変動を

示さなかつた。CP について行なつた成績では、Proctase 添加により明瞭な相違をみとめるには到らなかつた。SPM について行なつた成績では、6 株においてその MIC 値が対照に比してはるかに小さく、平板で 3~4 枚の差を示したことが注目された。

マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染における酵素剤の影響をみるため、前処置として Proctase, Proctase と Pancreatin を 1:5 の比に含有するもの、Bromelain の 3 者の同量を 4 日間経口投与してから菌を接種し、直後に MCI-PC 10 mg/kg を 1 回経口投与して、その膿瘍形成阻止効果をみると、酵素剤前処置群ではすべて無処置群に比して膿瘍がいくぶん小であつた。各酵素による差はみられなかつた。同様な実験を CP を用いて行なつたところ、同様に酵素剤前処置群では、同等の膿瘍阻止効果の増強をみとめた。

Proctase 投与によるマウス臓器内濃度の消長への影響を MCI-PC についてみると、臓器によりやや差をみとめるが、とくに対照との間に著しい差はないようであつた。AB-PC について同様の比較を行なつたところでは、全体的に Proctase 前処置群で濃度は低値を示した。

以上、Proctase と 2, 3 の抗生剤との併用効果を数種の実験において検討し、一般的にその併用は好ましい成績をうることをみとめた。

〔質問〕 星野保夫(東洋醸造)

私達の実験的経験から、キモトリプシン他 Protease と共に抗生物質で治療を行なう場合

- 1) 菌のみ全身感染(*Staphylo.* および *Diplo.*)
- 2) " +protease
- 3) " +protease+抗生物質

上記 3 群で、2) において感染が早く、1) にして 2) の死亡に至る日数が早い現象を認めている。どのように考えたら良ろしいか。なお *in vivo* については 1966 年の J. A. に報告してある。田所先生の方法の *Staphylo.* 局所感染では感染が早やまるようなことはないか。

〔答〕 北本治(東大医科研)

酵素剤併用では諸種の反応があり、プラスとマイナスの両面がある。共同研究者の深谷の示したのは菌による膿瘍形成の抑制における酵素剤併用のプラスの一面である。田所法により、膿瘍形成の程度を評価するとき動物を殺してしまい、死亡率は別途にみる外なかつた。死亡率ではマイナスになるということもありうると思うが、今後さらに追究したい。

〔追加〕 柴田清人(名市大 1 外)

抗生物質と蛋白分解酵素の併用により抗生物質濃度の増強するのは炎症のある組織、またはその浸出液、体液

中にあることを追加する。脳、脊髄、関門の抗生物質透過性は抗生物質の種類によつて相異なる。

〔追加〕 徳田安章(信大皮)

我々も演者と同様、各種酵素剤併用における MIC の変動をみているが、この場合に Lysozyme を併用させると MIC におけるの感性度の増強が著しい。先生の Method で御追試を願いたい。

## G-74) 感染成立におよぼすステロイドの影響

(実験的骨髄炎における骨内菌数パターンよりの考察)

林 一郎

都立広尾病院整形外科

田所 一郎

横浜市大細菌

黄色ブ菌をマウスに静注し、血行性に骨髄炎をつくる時、感染の成立の可否が骨内の菌数のパターンから説明可能であり、感染成立は菌侵入後 36 時間までに決定されることはさきに報告した。ステロイド投与により感染成立がどのように影響をうけるかを知るために、実験的骨髄炎でステロイドを投与して骨内の菌数増殖のパターンを追跡した。

マウスに EQP-3 株の黄色ブ菌を静注すると、 $10^5$  以下では大腿骨に感染が生じないが、 $10^6$  以上では感染が成立する。この関係はステロイド投与でも変らなかつた。感染成立には短期間のステロイド投与は決定的な影響を与えないと云える。しかし菌数増殖のパターンには著明な変化がみられた。無処置のマウスに EQP-3 株の黄色ブ菌を静注すると 12 時間まで菌数は増加するが、生体の抵抗に遭遇して 12 時間以後は減少をはじめ。36 時間で最低に達し、これ以後は再び増加する。ステロイドを投与した群では、菌数が最初になる時期が約 20 時間おくれる。いわば菌の増殖がゆるやかである。菌数が最小になつて、ふたたび増加に転じる時期をもつて、感染の成立が確定した時期と考えられる。この時期はステロイド投与群ではほぼ 50 時間後であつて、約 15 時間おけている。感染の成立の確定がおくれていると考えられる。

ステロイドが感染の炎症反応を非特異的におさえるために、感染発生の発見がおくれて、治療をおくらす点が従来より指摘されてきた。このほかにも、ステロイドが感染の成立自体をおくらせている面も考えなくてはならない。

パターンの形からみて、ステロイドは生体の防禦反応

の出現をおくらせるとともに、それをやや弱いものにしていく。しかしこの点は感染の成立を左右するほどのものではない。ステロイドが感染にさいし、生体に不利に働くのは、むしろひとたび成立した感染症の場合である。

〔質問〕 三木文雄(大阪市大1内)

Acetate の形で投与されたステロイドは吸収がかなり遅延するのではないかと考えられるが、感染実験施行時骨中のステロイド濃度はどの程度に達しているのか。Free alcohol のステロイドを実験に使用するほうが適当ではないかと思う。

〔答〕 林 一郎(広尾病院整形外科)

ステロイドの骨中濃度は測定していない。プレドニソロンアセテートは吸収がおくれる点のご指摘のとおりで、そのために後半の実験はデキサメサゾンに変更した。

### G-75) Aminobenzyl-Penicillin, Methylphenylisoxazolyl-Penicillin 合剤に関する研究

藤井良知・紺野昌俊

東大分院小児科

熊谷道彦・中村浩一

浅野昌子・松崎明紀

万有製薬目黒第3研究課

広域ペニシリン Aminobenzyl-Penicillin (AB-PC) と耐ブ菌にも有効なペニシリン, Methylphenylisoxazolyl-Penicillin (MPI-PC) の合剤に関する基礎的検討を行ない、次のような結果を得ることが出来た。

1) *In vitro* において、新たに患者より分離した *Staph. aureus* 50 株に対する AB-PC と MPI-PC との抗菌性試験の結果、AB-PC : MPI-PC 1 : 1 (B-121), AB-PC : MPI-PC 2 : 1, AB-PC : MPI-PC 1 : 2 の組合せは 32 株に対して両者の相乗作用がみられた。

その他 *Staph. aureus* Smith, *Kleb. pneumoniae*, *E. coli*, *Shigella flexneri* 等に対しても両者の相乗作用がみられた。

2) マウスにおける感染防禦実験においても、*Staph. aureus* Smith, *Kleb. pneumoniae*, *E. coli*, *Dipl. pneumoniae* 等に相乗作用がみられた。

3) AB-PC, MPI-PC の分離定量について検討を行なった。水飽和-n-ブタノールを展開溶媒としたシリカゲルによる薄層クロマトグラフィー(シリカゲルTLC)で両者を分離し、さらに Bioautography (*Sarcina lutea* PCI 1001 S-508) を行なうことにより両者を分離定量する方

法を考案した。TLC 法による測定には試料血液は全血で 0.2 ml で出来る。また測定可能な最低濃度は AB-PC 0.04 mcg/ml, MPI-PC 0.1 mcg/ml であった。TLC 法は従来慣用されている感受性の異なる 2 種の菌を用いる方法より簡便である。

4) TLC 分離測定法と感受性の異なる 2 種の菌を用いた Disc 法による分離測定法によつて得た測定値を血液および尿について比較した。その結果、両測定法による値に大きな差はなかつた。

5) 成人 6 例, 乳児 2 例, 幼児 2 例, 計 10 例につき、B-121 を筋注投与した後、両 PC の血液あるいは尿中濃度を測定した。その結果、AB-PC または MPI-PC を単独で投与した時の値とほとんど差はなかつた。

### G-76) AB-PC と MCI-PC の Thin layer chromatography-Bioautography 系による分離定量

村川武雄・西田 実

藤沢薬品中央研究所

五島 瑳 智子

東邦大微生物

藤井良知・紺野昌俊

東京大分院小児科

私達は、昨年の化学療法学会、細菌学会に於いて、AB-PC, MCI-PC 併用における相乗効果についてすでに報告した。

ひきつづき、尿中、血中における両ペニシリンの分離定量法について検討を加え、満足すべき結果が得られたので報告する。

今まで両 PC の定量法は、それぞれの PC に対し感受性の異なる試験菌を用いて行なっていたが、両 PC 共存下では、試験菌の感受性に影響を与えることも考えられるので、両 PC を分離定量する方法について寒天電気泳動, PPC→Bioautography, TLC→Spot 部をかきとり Bioassay する方法、イーストマンクロマトグラムを用いて TLC→Bioauto 等について検討し、イーストマンクロマトグラムを用いて TLC→Bioauto する方法が、尿中血中濃度の測定に良い結果を得た。

(方法)

(イ) 前処理

血清試料、血清稀釈標準液は 2 倍量のエタノールを加え、その上液を用いる。

尿は推定力価 10 mcg/ml になるよう buffer (pH 7) で稀釈する。

(ロ) 標準液

血清試料用は血清稀釈で、尿中試料は buffer 稀釈で標準液を作成する(濃度 25, 12.5, 6.25, 3.1 mcg/ml)。

(ハ) TLC

イーストマクログラム No.6061 を用い、常法に従がつて、展開剤、ブタノール：酢酸：水(5：1：4)を用い上昇法で展開する。Spot は正確に一定量(5~15  $\mu$ l)の範囲が適当。ただし、血清試料はエタノールで稀釈されているので、その3倍量用いる) ずつつける。

(ニ) Bioautography

厚さ 3mm の板ガラスにホウの木(1.5 cm 角)で作成した木枠をのせて、そこへ *B. subtilis* ATCC 6633 を  $10^4$ ~ $10^5$  個/ml になるよう接種した寒天培地(クエン酸 1%, 寒天 1%, 肉エキス 0.3%, ポリペプトン 0.5%)を流しこみ、厚さ 2~3 mm の寒天平板を作る(泡を防ぐため、あらかじめ消泡剤アデカノールを1滴加えておく)。

クロマトグラムを乾燥させた後、この寒天平板に密着させ、1~2 時間後、はがして、37°C で1夜培養する。

(ホ) 力価算出

Bioautogram の阻止径を測定し、他の Bioassay 同様に力価を算出する。

以上の方法で得られた値は PC 総量である。Free 量は血清試料を限外濾過し、その濾液について buffer 稀釈標準液の検量線で見算する。

ウサギを用い、両 PC の尿中、血中濃度、ヒトの血中濃度を測定した。Spot 量を適当にすることにより、0.5 mcg/ml でも十分に測定できる。また、クロマトグラムシートの種類、展開剤を適当に選ぶことにより、他の抗生物質の混合物の分離定量も可能である。

〔質問〕 笹原 邦宏 (三共)

Tanderil 併用時の血中濃度の増加、持続化傾向の原因は、吸収後の組織移行の抑制によるのではないかと推論であるが併用時の体内利用率の増加はないか、または、とくに高い貯蔵臓器組織を既に実験証明されていたらお教えねがいたい。

〔答〕

今回は PC の蛋白結合性との関連をしらべたものであつて、それに関係がないことを明らかにしたこと、および、尿中排泄、胆汁排泄への影響もなく、その原因は現在検討中であるが、組織への移行速度が、ややおさえられるのみで、効果がでるといふことで、この程度の増加が予想される。ご指摘の点は差は尿中排泄総量等から認められぬと思われる。

〔質問〕 三木 久雄 (大阪市大一内)

Tanderil 併用時の Penicillin の血中濃度は Penicillin 静注時にも Tanderil 非投与時より高値をとることを私共も認めているが、その際諸組織内濃度も高値を

示すことを認めた。血中から組織内への Penicillin の移行の抑制が高い血中濃度を示す原因であるとは考え難い点もある。Tanderil 投与時の諸物質の血管透過性の低下と Penicillin の血管透過性の差異についてどのように考えておられるか。

〔答〕

他の薬剤も、PC と同様の性状をもつものは、同じような挙動を示すと思われる。

〔質問〕 真下 啓明 (北大2内)

1) PC-G と Tanderil の実験を前にやつたが、併用時 PC-G の濃度は上昇が早く高くなる点は同じだが早く下る傾向がある点是如何。

2) 筋注部位からの PC-G の吸収に影響はないか。

3) TDL と PC 投与時期との関係はどうか。

〔答〕

TDL と PC の投与時期により、高まつたものが早く減少する傾向は認められる。それは TDL 投与後 PC 投与がおそいとその傾向がある。

〔追加〕 藤井 良知 (東大分院)

最近抗生物質合剤の再検討が問題となつていながら、これら TLC 分離定量法の実用化によつて合剤の有意性の有無の検討が進むと考えられ、同時に抗生物質併用の意義の検討にも応用され、*in vitro* で知られた相乗作用を生体内で考えることも可能となると考えられるので、本法の追試と普及を望みたい。

## G-77) Methylchlorophenyl-isoxazolyl-Penicillin と Aminobenzyl-Penicillin 併用療法に関する研究 (その 3)

青 河 寛 次

神戸中央病院産婦人科

山 路 邦 彦

近畿母児感染症センター

MCI-PC と AB-PC 併用療法に関する一連の研究のうち、今回は、尿路感染につき Comparative double blind study を実施した成績を報告する。来院順無差別割り当て法により、尿路感染に対し、両者合剤 Ampiclox または AB-PC を1日 2.0 g ずつ静脈内投与し、各群 30 例、連続 7 日間治療成績を検討した。

全症例における有効率は、Ampiclox 投与群：50.0%、AB-PC 投与群：37.5% で、両群間に有意差なく、このうち、合併性尿路感染にはそれぞれ 36.4%、16.7% である。また、混合感染：10 例及び 12 例の有効率は、Ampiclox 群：70.0%、AB-PC 群：16.7% で、このさ

いは併用効果に有意差をみとめた。大腸菌感染には55.0%、35.0%、ブ菌感染症には66.7%、16.7%の有効率である。

以上の比較実験成績から、MCI-PCとAB-PC併用効果は、混合感染症・合併性感染に対し有意義なことが推定された。

### G-78) アレルギー性疾患の新治療剤、 MS-抗原に関する研究 (III)

—MS-抗原の毒素中和反応—

添田百枝・山本いし  
防衛庁技術研究本部第二研究所  
住山弘  
日立化成(山崎)研究部

1965年、添田はアレルギー性疾患々者の尿成分中からアレルギー性疾患に対し治療効果を有する物質を見出し、MS-抗原と命名した。

その後、MS-抗原の薬理作用の検討を行なった結果、その1つとして、Haemotoxinに対するAnti haemolytic activityを見出した。この作用をMS-抗原の力価測定に応用することを検討しCup cut method (CCM)を考案した。

Haemotoxinとして感性ブドウ球菌毒素(Terajima strain)を用い、MS-抗原のAnti haemolytic activityをCCMにより測定した。

さらにMS-抗原のAnti haemolytic activityとその臨床成績と対比させ相関の有無を検討した。その結果MS-抗原のAnti-haemolytic activityと治療成績の間に相関が認められた。

### G-79) Arginine Chloramphenicol succinate の臨床的検討

張南薫・砂田裕和  
伊藤達也・斎藤忠明  
昭和大学医学部産婦人科  
中沢進・佐藤肇  
同大医学部小児科

静脈注射用として広く使用されているChloramphenicol succinateは速かな血中濃度の上昇を来すため汎用されているが、反面血中濃度の持続性が乏しいため、これを筋注している場合もあり、また小児科領域においては、静注をし難いことから、これを筋注に利用している場合もある。しかしながら、これを筋注した場合は局所の疼痛が比較的強く、いつぼう、筋注用製剤としては

懸濁水性のものがあるが、血中濃度はCP succinateに比して低い。このような点を考慮して製剤化されたものがArginine Chloramphenicol succinateである。本剤は、無臭、苦味を有する白色または微黄色の微細針状結晶で、水溶性であり、エタノール難溶、アセトン、ベンゼン、エーテル不溶である。

われわれは、本剤を臨床的に、産婦人科、小児科領域において使用する機会を得たので報告する。

#### 1. 血中濃度

本剤1.0gを臂筋内に注射し、注射後30分、1時間、3時間、6時間、8時間目の血中濃度を溶連菌COOK株を検定菌とする重層法により測定した。婦人4名の平均値は、30分、4.60 mcg/ml、1時間、7.365 mcg/ml、3時間5.485 mcg/ml、6時間、3.07 mcg/ml、8時間、0.926 mcg/mlであつて、Peakは1時間目にあり、懸濁用CPよりも高い。小児においては、6才より11才にわたる4例に1回0.5gを臂筋内に注射したが、その平均血中濃度は1時間値5.85 mcg/ml、3時間値4.08 mcg/ml、5時間値2.77 mcg/ml、10時間値1.26 mcg/mlであつた。

#### 2. 臨床成績

産婦人科領域の感染症6種類、計17例、小児科領域の感染症11種類61例に対し、本剤を使用した。産婦人科領域においては、1回1.0gを臂筋または三角筋内に注射し、小児科領域においては、1回250~500mgを臂筋内に注射した。使用総量は、婦人科では4~14g、小児科では250mg~9.0gに及んでいる。疾患としては、産婦人科では産褥子宮内感染2例(ブドウ球菌検出1例)、子宮内膜炎4例(ブ菌検出1例、大腸菌検出1例)、付属器炎4例(ブ菌検出1例)、乳腺炎1例(ブ菌検出)、腎盂炎1例(大腸菌検出)、膀胱炎5例(大腸菌検出4例)で、有効12例(70.6%)、無効4例、疑問1例の結果を得た。小児科では、有効55例(90%)、無効2例、疑問4例の結果を得た。

副作用としては、とくに注射局所の疼痛、硬結、浸潤の有無について、詳しく問診し、また観察したが、産婦人科領域で付属器炎に1日2回6日間使用した症例1例に、治療後約1週間、注射部位に軽い硬結が触れたもの1例があつた。疼痛については、多くはあまり痛くないか、または他の注射剤と同じ程度という訴えが主であつた。小児科領域でも副作用はほとんどなかつた。

## G-80~84 結核

## G-81) 本院における6年間の肺結核入院患者の結核菌の薬剤耐性について

内科 久内 治・藤井徹也・宮崎忠博  
鈴木秀夫・渡辺一功・中沢信八  
池本秀雄

臨床病理 小酒井 望  
順天堂大学

昭和38年1月から43年12月までの6年間に本院に入院した肺結核患者575例のうち、入院時菌陽性で耐性検査を施行した症例は132例である。これにつき薬剤感受性、耐性パターンを調べ、初回治療群と既治療群の相違、選択薬剤と治療効果との関係などを検討した。

年令、性別をみると初回治療群では男子50名、女子15名、既治療群では男子49名、女子18名とほぼ同数である。男女比は3対1で男子が多い。年令別では初回治療群では20~29才、50~59才台にかけて多く、既治療群では男女共に40~69才台に多く若年層は少なかった。

6年間の132名の患者中、初回治療群は65名、既治療群が67名である。

SM, PAS, INH に対する完全、不完全耐性の状況は、初回治療群では、SM, INH の耐性頻度は各年度を通じてあまり変動がない。PAS は増加しているように思える。既治療群では SM の完全耐性頻度は減少の傾向があるが、PAS, INH は初回治療群に比して増加している。

初回治療群で SM 1 剤耐性は 2/65 (3.1%)、PAS 1 剤耐性 1/65 (1.5%)、INH 1 剤耐性 2/65 (3.5%) である。PAS と INH, SM と PAS 2 剤耐性はなく、SM と INH の 2 剤耐性は 1/65 (1.5%)、3 剤耐性は 2/65 (3.1%) に認める。既治療群では SM 耐性 9/67 (13.4%)、PAS 耐性 2/67 (3.0%)、INH 耐性 6/67 (8.9%)、SM と PAS 2 剤耐性 3/67 (4.5%)、SM と INH 2 剤耐性 4/67 (4.0%)、PAS と INH の 2 剤耐性はなく、3 剤耐性は 2/67 (3.0%) に認めた。すなわち初回治療群では 8/65 (12.3%) に耐性を、既治療群では 26/67 (38.8%) に耐性菌を認める。

初回治療群と既治療群の耐性の有無による治療効果は初回治療群では死亡例がなく、3 剤共に耐性のないものでは 46 名 70.8% が菌陰性化している。手術例も含めると 65 名中 54 名 83.1% が菌陰性化している。既治療群ではこれに比して死亡が 7 名、10.4% みられる。3 剤共耐性なき場合でも 67 名中 16 名 23.9% にしか

菌陰性化を認めず、手術例を含めても 24 名、35.8% にしかすぎない。排菌持続のものは 67 名中 14 名 20.9% に認められ、初回治療群と既治療群の間には有意の差を認め、初回治療の充分なる治療の必要を痛感した次第である。

## G-82) 新抗結核剤 Tuberactin に関する実験的研究

立花 暉 夫  
大阪府立病院内科

新抗結核性抗生物質 Tuberactin について、種々の抗酸性菌保存株および Tuberactin 未使用の肺結核患者分離株に対する *in vitro* 抗菌力、増量継代法による *in vitro* 耐性獲得状況、他種抗結核剤との *in vitro* 併用効果について検討した。(1) 人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 原株、同 SM 100 mcg/ml 耐性株、同 PAS 100 mcg/ml 耐性株、同 INH 10 mcg/ml 耐性株、同 KM 100 mcg/ml 耐性株、同 RAMP 100 mcg/ml 耐性株、同 INH・RAMP 耐性株、同 KM・RAMP 耐性株に対する MIC は、10% 牛血清アルブミン加 Dubos 液体培地で、いずれも 5~2.5 mcg/ml である。H<sub>37</sub>Rv CPM 100 mcg/ml 耐性株、VM 100 mcg/ml 耐性株に対しては、それぞれ 50 mcg/ml、100 mcg/ml 以上と感受性低下を示す。CPM・RAMP 耐性株および KM・CPM・RAMP 耐性株についても 50 mcg/ml、牛型結核菌 Ravenel 株原株および RAMP 100 mcg/ml 耐性株に対してはいずれも 2.5 mcg/ml であり、鳥型結核菌 Flamingo 株、Kirchberg 株に対してはいずれも 25 mcg/ml であつた。非定型抗酸菌 (I 群 1 株、II 群 2 株、III 群 2 株) に対しては、I 群 10 mcg/ml、II 群 10 および 25 mcg/ml、III 群いずれも 25 mcg/ml であり、雑菌性抗酸菌 (*M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. Takes*, *M. 607*) に対しては、グリセリンブイヨン培地にていずれも 10 mcg/ml であつた。以上の抗菌力については、同時に同じ実験条件で調べた VM の抗菌力と大略同じ態度を示した。(2) Tuberactin 未使用の肺結核患者分離株 7 株に対する抗菌力は Dubos 液体培地で 5 mcg/ml (5 株) ないし 10 mcg/ml (2 株) の MIC を示し、10 mcg/ml の 2 株は KM 25 mcg/ml、CPM 10 mcg/ml 耐性および KM 100 mcg/ml、CPM 25 mcg/ml 耐性を示した。同時に調べた KM, CPM, VM 感受性との相関関係について、Tuberactin 感受性は KM 耐性と相関せず (KM 100 mcg/ml 耐性でも 5 mcg/ml 感性のものもあり)、むしろ CPM 耐性が高度となるにつれて、感受性低下を示す傾向を示した。VM 感受性とは同一の態度を示した。(3) H<sub>37</sub>Rv 株について Tuberactin

の抗菌力に対する培地差, 接種菌量による影響を調べた。a) Dubos 液体培地および 10% 牛血清アルブミン加 Kirchner 半流動寒天では 5 mcg/ml の MIC であったが 1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  加小川培地では 25 mcg/ml と感受性が低く表現される。b) Kirchner 半流動寒天において  $\text{H}_{37}\text{Rv}$   $10^{-8}$  mg 接種では 5 mcg/ml の MIC であるが,  $10^{-1}$  mg 接種では 25 mcg/ml と抗菌力が低く表現される。(4) 10% 牛血清アルブミン加 Dubos 液体培地を用いて, 増量継代法により  $\text{H}_{37}\text{Rv}$  株原株および同 RAMP 100 mcg/ml 耐性株の Tuberactin 耐性を獲得せしめた。それぞれ継代 3 および 4 代までは耐性獲得はゆるやかであるが, それ以後は段階的に耐性上昇を示し, 7 代後 50 および 25 mcg/ml 耐性を示した。同時に同じ方法で VM 耐性獲得状況を検討したが, Tuberactin 耐性獲得と大略同じ傾向を示した。(5) Tuberactin と他種抗結核剤の *in vitro* 併用効果を  $\text{H}_{37}\text{Rv}$  株について, Dubos 液体培地を用いて検討した。RAMP とは或る程度の併用効果を示し, EB とは軽度の併用効果を示したが, TH, CS とは殆ど併用効果を示さなかつた。

### G-83) 霊菌を試験菌とし生物学的定量法(重層法)による結核菌耐性培地内 KM 活性濃度の検討

新井 蔵 吉

昭和大学医学部中央研究検査所

結核菌の培地素材として卵液が用いられているが, とくに卵白は粘性が強いため耐性検査の際, 薬剤の均等化を阻害する大きな欠点をもっている。演者は卵液を凍結乾燥することにより, この欠点である粘性のみを消滅させ他の特質はすべて保有する培地素材を開発することに成功し, 昨秋日本臨床病理学会総会で SM 耐性検査について報告したが, 今回はこの凍結乾燥卵末を使用 Kanamycin(KM) 結核菌耐性培地内の KM 活性濃度を *Serratia marcescens* を試験菌とする重層定量法により測定したその結果を報告する。

測定用基礎培地は L アスパラギン 10 g, ブドウ糖 5 g, 食塩 2 g, 寒天 10 g (Difco), 蒸溜水 1,000 ml, pH 7.0 でこの基礎培地 100 ml に 1% フマル酸 3 ml, 0.1% メチレン青 3 ml, 霊菌培養液 10 倍 0.5 ml。この簡単な合成培地を型のとおり測定用試験管に分注し前回同様の測定方法にしたがつて実施した。

実験培地組成は A) 凍結乾燥全卵末 30 g, 蒸溜水 100 ml, 1% 小川原液 50 ml, グリセリン 2% マラカイト緑各 3 ml, KM 添加濃度 1,000 mcg/ml, B) 凍結卵白末 20 g, 蒸溜水 100 ml, 1% 小川原液 50 ml, KM 添

加濃度 1,000 mcg/ml, C) 凍結卵黄末 35 g, 蒸溜水 100 ml, 1% 小川原液 40 ml, KM 添加濃度 1,000 mcg/ml, D) Kirchner 寒天培地 90 ml, 馬血清 10 ml, KM 添加濃度 100 mcg/ml で, これらの組成培地 2 ml (2 g) に生理食塩水を 1:1~1:3 の比率に加え, ホモジナイズした後 2,000 rpm 20 分間遠沈し, その上清を定量測定に供し, 生卵を用いる小川法を同様な方法により対照とした。

測定結果。各 10 例につき実験したところ, ほとんど一致した成績を示し, A 培地は 128 mcg/ml, B 培地は 200 mcg/ml, C 培地は 40 mcg/ml, D 培地は 50 mcg/ml の結果を認めた。すなわち A は 12.8%, B は 20%, C は 4%, D は 50% の生物学的活性濃度を示した。生卵を用いた対照は 70~160 mcg/ml と極めてバラツキが大きくその不均一性が認められた。1 g 力価の KM 注射後の成人 10 例の血中濃度は 1 時間 30~40 mcg/ml, 3 時間 15~20 mcg/ml, 6 時間 4~6.5 mcg/ml, 12 時間はいずれも 1.5 mcg/ml であった。

### 結 論

KM 耐性検査法に関しては, 秋葉, 戸田, 柳沢等を初めとする研究委員会の報告があり, また小川(辰), 小川(政)等は菌の発育を中心とし耐性菌の比率と培地素材の検討を発表している。金沢は平板濾紙法の測定によりマラカイト緑が阻止力に及ぼす影響を報告しているが, 本法の試験菌霊菌では, その影響を認めなかつた。すなわち耐性検査培地内の薬剤の均等化は, 重要なことであり, 凍結乾燥卵末を培地素材として用いることは, 基礎的にも臨床効果の判定にも意義あるものと考えられる。本実験においては硫酸 Kanamycin の標準末を使用した。

【質問】 篠田 厚 (九大胸部研)

対照とされた従来の 1% KM 耐性培地では力価が極めて不安定であるが攪拌は何回くらい行なつておられるのか。

【答】 新井 蔵 吉 (昭大中央検)

対照の小川培地は市販の KM 耐性検査培地を重層定量し, きわめてバラツキがあつたため, 自家製のものにより測定した。攪拌は滅菌ガラス棒によりマカライト緑の混合を目標とし 100 回以上攪拌した。生卵の場合は 1 度に卵白薬剤が吸着すると均等化を妨げるため, これらの点はさらに考慮し検討したい。

【質問】 河盛 勇 造 (国立京北病院)

各培地を用いて実際に菌株の感受性検査を行なつた成績は如何。

【答】 新井 蔵 吉 (昭大中央検)

今回は培地素材を全卵, 卵白, 卵黄と分割し, 不活性化の検討を目的とした研究であり, 耐性菌とされている

菌株を中心に菌の発育による結果判定は重要な問題点であり、今後検討したい。演者は薬剤が均等化されていない耐性検査培地、すなわち耐性基準が 1 mcg/ml 前後のバラツキを特に憂慮するものである。

### G-84) Nitro-thiazol 誘導体 CIBA

32.644 Ba により治療した急性日本住血吸虫病患者の長期観察成績について

倉田 誠・野守正司・津田顕彦  
西村亮徳・長岡祥二・倉田光雄  
久留米大学倉田内科

我々は急性日本住血吸虫病患者 4 名に Nitrothiazol 誘導体 CIBA 32.644 Ba 20 mg/kg を、7 日間経口投与し、長期にわたり経過を観察した。なお同患者は経過中の再感染を否定し得る。これらの症例は、治療前全例に弛張熱、軟便、下痢を認め、糞便検査では日虫卵を検出し、肝腫を触知した。また血中白血球数、好酸球数、血清  $\gamma$  グロブリン値、血清アルカリ性フォスファターゼ活性値、血清トランスアミナーゼ活性値はいずれも増加を認めた。

本剤投与開始後、発熱は 3 日目には完全に下熱し、糞便中日虫卵の排出は 7~10 日後に消失した。肝腫大は 2 週間より 3 カ月頃までに回復し、白血球数は 1 例をのぞいて 3 週から正常値となり、好酸球数は 8 週間からすべて正常値に復した。血清  $\gamma$  グロブリン値は 10 週間から正常値に復したが、1 例は増加の状態を維持し、また血清アルカリ性フォスファターゼ活性値は 7 週間から、血清トランスアミナーゼ活性値は 4 週間から正常値に復した。1 年後に再検を行なつたが、検便にて全例虫卵を認めなかつた。好酸球数および血清  $\gamma$  グロブリン値は 1 例のみ増加していたが、その他の症例では正常値を示した。3 年後の検査では 4 例中 3 例は諸検査で正常に復していたが、上述の 1 例のみ、直腸生検で虫卵(全て死卵)を認め、好酸球数および血清トランスアミナーゼ活性値では増加がみられた。なおこの患者では検査施行前約 2 カ月程前一時、黄疸、発熱、食欲不振等の症状を来したことがあつた。

### G-85 梅毒

#### G-85) Doxycycline (Vibramycin) の梅毒にたいする効果

占部治邦・柿添富久子  
久留米大学皮膚科

今回、われわれは、Methacycline から合成された

Doxycycline (Vibramycin) を新鮮梅毒を主とする 6 例の梅毒患者に使用し、その血清反応の変化および副作用について検討した。

この薬剤は、従来の Tetracycline 系抗生物質に比して脂溶性が高く、経口投与で消化管からの吸収能がきわめて良好であることから、梅毒患者にたいして 1 日 200 mg, 3~4 週間連日投与を 1 クールとし、血清反応の推移を観察した。症例数が乏しく、観察期間が短かいものもあるが、本剤使用直後から速やかに症状は消失し、血清反応も陰性化しはじめ、短期間で、治療追加の不必要な抗体価にまで低下したことは注目値する。このことは、現在までの種々の抗生物質による治療にくらべて、はるかに少量の薬量で駆梅効果を期待できるものであることを物語っている。

内服中に悪心、食欲不振などの胃腸障害を訴えたものもあつたが、1 クール終了後、まもなく消失し、血液像、検尿、肝機能についても検討したが、副作用と思われる異常な所見は見いださなかつた。

### K-1~8 制癌剤の基礎的方面

#### K-1) Acid phosphatase 活性を利用する制癌剤適応判定法 (APD 法) について

近藤達平・今泉宗久・関 和雄  
名古屋大学第二外科

癌化学療法に於いて、腫瘍に有効で、宿主に副作用のない制癌剤の選択は重要な問題であり、私共は従来から琥珀酸脱水素酵素を利用する方法 (SDI 注) を試みてきたが、酵素活性を利用する方法は 1 種類の酵素のみで判定するのは不十分であるので、さらに、細胞の融解壊死過程に関係の深い Lysosome 内の Acid phosphatase を利用する方法 (APD 法) を用いて比較検討した。

APD 法の手技は腫瘍細胞浮遊液と制癌剤とを Incubate して、LOWRY 法の変法で Acid phosphatase の活性を測定し、蛋白量を LOWRY の方法で測つて、比活性値を出し、Control の比活性値と比較して、Deviation Index (D. I.) により判定する方法をとつた。

固形腫瘍の細胞浮遊液作用は腫瘍組織片を細切し、私共の考案した Crusher を用いた。

EHRlich 腫瘍細胞を用いた基礎実験より、培養液は PBS, 培養温度は 37°C, 培養時間は 3 時間、至適必要細胞数は 1 ml 当り 400×10<sup>4</sup> 個であつた。

効果の判定は D. I. が 25 以上を有効と考えられるが、50 以上を有効と判定するほうが安全である。ただし、生存細胞の少ない細胞浮遊液はマイナスを示す傾向があ

る。

*In vitro* 及び *in vivo* 実験に於て、AH-130 腫瘍細胞、EHRlich 腫瘍細胞および吉田肉腫、Nitromin 感受性株について実施した結果、*in vitro* 実験で APD 法は遊離腹水癌と固形腫瘍の間にほぼ一致した結果が得られた。また APD 法および SDI 法による制癌剤の適応順序が一致するものと、一致しないものがあるが、両者が一致して、有効あるいは無効と判定された制癌剤は *in vivo* 実験の効果とほぼ一致した。両者が一致しないものは *in vivo* 実験の効果と必ずしも一致しなかつた。

臨床例についても、APD 法及び SDI 法による制癌剤の適応順序が一致するものと、一致しないものがあるが、両者が一致して有効と判定された制癌剤は臨床的にも効果を認めた。両者が一致しない場合は臨床的に必ずしも効果は一定でないが、両者無効と判定されたものはほとんど臨床的に効果は認められなかつた。

従つて、現今で使用されている制癌剤の適応判定をより正確にするためには、APD 法および SDI 法両者を併用するほうが望ましいが、さらに、症例を重ねて検討し考察する。

〔討論〕 江崎 柳 節 (名市大 1 外)

判定に用うる薬剤濃度は一定量であるがこれには問題があると考えられる。我々の primary culture での感受性テストでも *in vitro* での感受性薬剤が *in vivo* では無効であつたものがしばしばある。これを検討すると判定に用いた量の薬剤が組織内移行していないことが多い。そこでわれわれは前以つて組織内移行量を測定し、それに相当する力価の薬剤を作用させている。これによつて感受性と効果が一致する率が多いように思われる。

〔追加〕 藤本 茂 (千大綿貫外科)

(1) 動物実験で Solid tumor と Ascites tumor の間で、前者の酵素活性が低いと云う報告であるが、私達でもほぼ同じ結果が出ておる。

(2) 腹水肝癌 AH 130 を使い、TCA cycle 関係酵素を測定した。

a) Solid tumor では壊死になつた細胞がどうしても入り、これは酵素活性が 0 になる。

b) 蛋白定量 (Lowry 法) ではこの壊死になつた細胞の蛋白もひつかかつて来るため、上記の結果が出たものと解釈しておる。

## K-2) 高圧酸素療法下の血中及び尿中の制癌剤濃度について

大越正秋・田崎 寛・尾関全彦  
松永重昂・河村信夫・矢島暎夫  
木村茂三

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

我々は膀胱腫瘍組織が高圧酸素下では平圧下よりも長く生存することを実験的に確認し、すでに発表したことがある。その理由として高圧酸素下では腫瘍の分裂増殖が盛んに行なわれること、好気性代謝の行なわれること等が考えられる。さらに高圧酸素下では腫瘍細胞の DNA 合成が助長されるとか、副作用が少ない、薬剤の代謝機構が変化している、等も考えられる。この理論を根拠にして高圧酸素下で制癌剤の大量間歇投与を数例の患者に試み、その臨床経過、副作用の有無、制癌剤の血中および尿中濃度の測定を行ない、この療法に対する生体の反応が平圧下と異なるか否かをみた。条件は大気 2 気圧で高圧酸素室を使い純酸素を吸入させたもので、制癌剤としては Mitomycin C, Endoxan, 5-Fluorouracil を使つてみた。その結果、症例数は少ないが、制癌剤の血中濃度の勾配は平圧下とあまり変わらず、症状は自覚的に改善される例もあることが判つた。副作用としての貧血、白血球減少は個人差が強く、平圧下と比してどちらが有利とも判定不能であつたが、重篤な感染等を来したものはなかつた。血中濃度の変化が平圧下とほぼ同じということは、生体のほうの条件が変化していると考えられる高圧酸素下では、治療上有利な条件であり、今後これによる療法を進めて行く根拠にもなるし、その時の生体の反応の予測もしやすいということになる。予後についてはさらに多くの症例をかさねなければ確実な判定は無理である。なお、危険性は充分の注意できけ得ると考えている。

〔討論〕 藤田 浩 (国立がんセンター)

MMC 30 mg 静注後 5~10 分の血中濃度が 0.4 mcg/ml という値は、少し低過ぎるようであるが、測定法は bioassay 法であるか。

MMC は肝乳剤を用いた実験では、嫌気性の環境で metabolism が促進されるので、高圧酸素下では metabolism がおそくなり血中濃度の低下率が小になるように考えられるが、平圧下の血中濃度と比較検討されたか。

### K-3) 制癌剤のマウスにおける末梢血及び毛細血管抵抗に及ぼす影響について

齋藤達雄・涌井 昭  
檜森 巽・菅原一布

東北大抗酸菌病研究所癌化学療法部門

癌の化学療法を阻む要因の1つとして、出血傾向の出現が指摘されており、これは主として薬剤の造血障害に由来する栓球減少のためとされている。今回我々は体重20g前後の dd 系雄性正常マウスに各種制癌剤を投与して、末梢血（主として栓球数及び白血球数）並びに肺毛細血管抵抗に及ぼす影響を検索し、制癌剤投与時の出血傾向に造血臓器障害と共に毛細血管抵抗減弱の因子が如何に関与しているか検討を加えた。

1) マイトマイシン C (MMC) 100 mcg/kg, 1 mg/kg, 2) 5-Fluorouracil (5-FU) 50 mg/kg, 500 mg/kg, 3) クロモマイシン A<sub>3</sub> (CHRM) 600 mcg/kg, 4) プレドニゾロン (Ps) 15 mg/kg を各々マウスの腹腔内に1回投与し、末梢血は薬剤投与後2日目毎に4回行ない毛細血管抵抗試験は4日目、8日目に施行した。

栓球数に及ぼす影響は、MMC, CHRM に於いては2日目に減少し4日目には回復に向い、6日目で減少傾向にあるが著明な変動は示さなかつた。しかし MMC 100 mcg/kg より MMC 1 mg/kg が2日目にやや減少傾向が著明であつた。PS は変化を認めないが 5FU 50 mg/kg では4日目まで減少し以後回復に向うが減少傾向にあり 500 mg/kg では4日目に著明な減少を示し全例5日目までに死亡した。白血球数は PS 以外全て減少傾向にあり MMC では6日目頃から減少するが 100 mcg/kg と 1 mg/kg には大きな差は認めなかつた。CHRM では2日目に著明に減少し以後回復に向うが MMC より強い減少傾向にあつた。5-FU 50 mg/kg は4日目に最も減少し以後回復に向うが 500 mg/kg では著明な減少を示した。

肺毛細血管抵抗試験は MAJOVSKI 法で行ない、判定は右肺で肉眼的所見並びに水（比重 1.00）、55% アルコール（比重 0.91）及び 99% アルコール（0.80）溶液を用いてその液中に於ける肺の浮き沈みによる肺比重法も行なつた。正常マウスは 10 例中 7 例は肺出血を認めず、2例に 1/4、1例に 1/2 の出血を認めた。MMC 100 mcg/kg では4日目には 10 例中 8 例に出血を（全肺野出血は 2 例）、8日目では 6 例に出血（全肺野出血例なし）を認めた。MMC 1 mg/kg では4日目には全例に出血を認め（全肺野出血 4 例）、また 8 日目でも 8 例に

血（全肺野出血 2 例）を認め、100 mcg/kg より著明な出血傾向がみられた。

5-FU 50 mg/kg では4日目には 6 例に出血を認めたが全肺野出血は 1 例で 8 日目は正常対照群と差を認めず、500 mg/kg では 10 例中 9 例に出血を認め（全肺野出血 5 例）50 mg/kg より強い出血傾向を認めた。CHRM は4日目では 10 例中 8 例に出血を認め（全肺野出血 5 例）たが 8 日目は正常対照群と差を認めず、PS も4日目、8日目共に差を認めなかつた。一般に薬剤投与初期に毛細血管抵抗の減弱が強く以後軽減されることが認められた。5-FU 投与において栓球数の減少と肺毛細血管抵抗性とがほぼ比例関係にある傾向を認めた。以上、制癌剤による出血傾向の原因としては栓球減少のみならず毛細血管の抵抗性の因子も関与していることが推察された。

〔追加〕 木村禧代二（国立がんセンター）

家兔を用いた実験成績および白血病に於ける臨床成績から、Mitomycin C はほとんどすべての出血性素因に関与する因子を減少させるが、副腎皮質ホルモンは Fibrinogen 値の減少を除くとほとんどすべての出血性素因に関与する因子を改善する。

### K-4) *Cape aloe* の抗腫瘍性に関する研究

添田 百枝

防衛庁技術研究本部第二研究所

前報に於いて、*Cape aloe* が皮膚の保健防護剤としてまた火傷、凍傷および昆虫刺傷に対する治療効果だけでなく軽度の抗菌力を有し、とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対しかなり著明な殺菌効果を有することについて報告した。

今回は間宮製薬から提供された凍結融解液の凍結乾燥粉末をアルコールで分画し、すでに *Aloe* の成分として知られている Aloin, Aloe, Emodin 等を含む Fraction 1 とまだ成分が明らかでない Fraction 2, 3, 4 の4つの Fraction に分画し、その Fraction 4 が私の考案した Cup cut method による活性が高く、しかも *in vivo* に於いて EHRlich ascites tumor および Sarcoma 180 に対し抗腫瘍性を示すことを見出したので、このものをさらにアルコール分画し、醋酸鉛処理、さらには Sephadex G 25 のカラム処理により精製分離を行ない、ほぼ単一と思われる物質を得た。このものが Cup cut method で高い活性を示すとともに *in vivo* に於いて EHRlich ascites tumor ならびに Sarcoma 180 に対しかなり強い抗腫瘍性を有することを見出した。構造等

については現在検討中である。

### K-5) 植物多糖体の分画と、その抗腫瘍性に関する研究 (第6報)

岡 捨己・熊野伸子・佐藤和男  
中井祐之・栗田健吉・大泉耕太郎  
林 泉

東北大, 抗研, 内科  
玉利勤治郎・松田和雄  
東北大, 農学部  
平井秀夫・小熊武  
小川和鋭・清岡繁夫  
山陽パルプK.K.  
宮尾興平  
エーザイK.K.

最も強力な抗 Sarcoma 180 作用を認めた *Candida utilis* 熱水抽出物に関する一連の成績から、その有効成分が $\alpha$ 型の mannan であるとの結論に到つた経過はすでに報告したところである<sup>1,2,3</sup>。著者らおよび他の研究者により報告されている一連のこの種多糖体画分の有効成分を概観してみると、抗腫瘍性発現にとつてある特定の種類の糖は必ずしも不可欠の条件ではないという想定がより確かなものに思われるに到つた。

そこで次に分子の大きさ、ないしは重合度、結合様式あるいは立体構造との関連性の如何が問題となる。まず分子構造との関連において、*Candida* 由来の本有効画分と *Saccharomyces* 由来の対応する画分との比較を試みた結果、いずれにも抗腫瘍性が認められた。*Candida* 由来の mannan と *Saccharomyces* 由来のそれとは分子の微細構造を異にすることが免疫学的方法により最近明らかにされており、いつぼう、酵母 mannan の抗原性を左右するのは mannan 分子の側鎖であることが証明されていることから、少なくとも酵母 mannan の場合その抗腫瘍性発現のためには、酵母の種類如何を問わず mannose の  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)結合からなる主鎖とそれより分岐した  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 2)結合の側鎖を含めた基本構造が essential なもののように思われる。

次に分子の大きさとの関連如何について、まず本有効画分の硫酸による部分加水分解の後 MtOH による分別沈殿を行なつて3区分を得た。これらの中 70~90% MtOH 沈殿区分では、その抗 Sarcoma 180 作用が明らかに低下する事実が観察された。いつぼう、この区分は、もとの画分の約 1/6 の大きさの分子構成であることから、抗腫瘍性発現のためには分子のある程度以上の大きさが要求される可能性が伺われた。

いつぼう、この種多糖体は Host に対する毒性がほとんど問題にならないことを特徴とし、腹腔内投与に関する限りわれわれの成績も一致するものであつたが、たまたま投与ルートによる効果の比較に際して、静脈内投与により発現する急性毒性を経験するに到つた。しかもこれが現在までに報告されている一連のこの種多糖体にも共通のものであることが観察された<sup>4</sup>。以来この毒性を克服するため種々検討を重ねた結果、これに答えるものの1つとして Carboxymethyl(CM) 化物を得るに到つた。すなわち、赤外線吸収スペクトルの上に CM 基の導入が証明された製品について、毒性と抗腫瘍性とを比較した結果、CM 化物では 1,500 mg/kg 静脈内投与によつても、なんら毒性の発現を認めず、いつぼう、その抗腫瘍性は腹腔内投与ではもとの画分より幾分低下する傾向がみられたが、静脈内投与(100 mg/kg/day $\times$ 10)によつてはほぼ同程度の効果が観察され、この場合にも毒性は全く negative であつた。作用機作に関する実験成績は割愛した。

- 1) 第16回日本化学療法学会総会発表(1968)
- 2) 日本癌学会総会記事 p.259 (1968)
- 3) Gann 60 (3) (1969) 掲載予定
- 4) 癌の基礎的研究班主催 Symposium “多糖類の抗癌効果の批判”

### K-6) 核酸の生合成に対する actinomycin D の *in vitro* の作用について

有沢永二・大西峰雄・里見隆  
高井新一郎・東弘・陣内伝之助  
大阪大学陣内外科

われわれは腫瘍組織の核酸合成に対する抑制効果を指標とした制癌剤感受性試験を考案し、数年前から基礎的な実験を行ない、その成績に基づいて、臨床への応用を試みてきた。

方法は、まず切除材料から Stadie Riggs の slicer で厚さ 500  $\mu$  の切片を作り、20% 非働化牛血清添加培地 TC 199 のなかで各種制癌剤を 37.5°C で4時間作用させ、さらに <sup>14</sup>C-formate を添加して1時間 incubate した。その後、取り出した腫瘍切片から SCHMIDT-THANHAUSER 法で RNA, DNA 分画を得て、各分画の放射活性を liquid scintillation counter で測定するものである。

現在まで、悪性リンパ腫、乳癌、胃癌など約 40 例にこの方法を用いて感受性試験を行ない、*in vitro* の成績と腫瘍の変化を主体にして判定した臨床効果との対比を

行なつた。その結果、感受性試験の成績と臨床効果とが一致するものが 86% であり、この試験法により適応制癌剤を充分選択しうる成績を得ている。さらに、感受性試験の臨床的応用の範囲を広げるためにその方法の簡便化や、適応薬剤の種類を増やすことなどについて、種々の検討を行なつており、今回は、actinomycinD(Act.D) についての基礎的な検討を試み、次のような成績を得た。

まず、腹水肝癌 AHI 30 の浮遊細胞を、各濃度の Act.D と 4 時間 preincubation し、各種の labelled precursor を添加し、さらに 1 時間 incubate して、核酸合成に対する影響をみた。RNA 合成に対しては、precursor として  $^3\text{H}$ -uridine でも、 $^{14}\text{C}$ -formate を用いても、Act.D は 0.2 mcg/ml の濃度で著明な抑制効果を示した。また、 $^3\text{H}$ -thymidine を precursor として DNA 合成に対する影響をみると、0.2 mcg/ml の濃度で DNA 合成抑制が認められるが、 $^{14}\text{C}$ -formate を precursor とした場合にも、DNA 合成抑制はいつそう明らかに認められた。さらに Act.D の作用時間による核酸合成に及ぼす影響をみると、preincubation time を 1 時間とし、 $^{14}\text{C}$ -formate を precursor とした場合、RNA および DNA 合成は uridine を precursor とした RNA 合成抑制にみられるほど著明な抑制はなかつたが、preincubation time を 4 時間にすると、RNA, DNA 合成とも著明に抑制された。これらの点については、今後さらに検討を必要とするが、Act.D は  $^{14}\text{C}$ -formate を precursor とすることによつて、RNA のみならず、DNA へのとり込みに対しても影響を与えることを認めた。

そこで、腹水肝癌 AH 130, AH 7974 および吉田肉腫を用い、*in vitro* で Act.D の核酸合成に対する影響を検討した。AH 130 では RNA, DNA 合成ともに著明に抑制されるのに対し、AH 7974, 吉田肉腫では抑制の程度は弱く、*in vivo* において Act.D の効果を生存曲線のみで成績とよく対応しており、Act.D についても、核酸合成抑制を指標とする感受性試験が可能であると思われる。

#### K-7) 術前 Vinblastine 投与による癌細胞の世代時間測定について

足立倫康・綿貫重雄・伊藤健次郎  
藤本 茂・今留 淳・渡 辺 顕  
榎本勝之・前島 清・大河原邦夫  
斎藤 晃・朱 明仁・野村泰将  
千葉大学医学部綿貫外科

胃癌 17 症例に術前に Vinblastine を動脈内或いは

静脈内に投与して癌細胞の Cell cycle の測定と癌細胞増殖の抑制に関して検討を加えた。

術前動脈内投与は手術数日前に臍上数 cm の処に約 3 cm の正中小切開を行ない、原発巣の大きさ・漿膜への浸潤、腹膜、肝への転移、腹水の有無等々を観察した後、A. gastroepiploica dextra に内径 1.0~1.2 mm の Polyethylene tube を順行性或いは逆行性に挿入し、次いで腫瘍内への薬剤流入度を高めるために大網への分枝を結紮し閉腹する。薬剤流入の程度は Evans blue の注入により確認した。Vinblastine は 6~12 mg を約 180 分かけて投与し、投与終了前後に 3 種類の Antidote を点滴静注した。静脈内投与は 0.15~0.45 mg/kg, 1~2 回、術前 6~24 時間に行なつた。動脈内投与症例は 11 例、静脈内投与症例は 6 例である。手術時執刀直前の胸骨穿刺による骨髄像の Arrested metaphase の割合と KILLMAN の説とに依れば、赤血球系細胞の Cell cycle は 1~2 日であり顆粒球系細胞のそれは 1~4 日となり他の方法で求めた値とほぼ一致した。手術時摘出した標本から十二指腸・胃幽門部・胃体部の正常と考えられる粘膜と腫瘍を直ちに切除し中性 Formalin による固定後 H-E 染色或いは Feulgen 染色を行なつた。本剤投与症例の対照として術前無処置の胃癌・胃潰瘍症例の Arrested metaphase の割合は、十二指腸・胃幽門部・胃体部でそれぞれ 2.1~2.9%, 1.8~2.7%, 1.4~2.1% であつたが、本剤投与症例ではそれぞれ 5.1~8.2%, 4.4~9.8%, 2.7~7.3% であり、この Mitotic index よりそれぞれの部位の粘膜細胞の Cell cycle を算出すると、それぞれほぼ 4~5 日、4.5~5.5 日、5~8 日となり、他の方法で求めた値と良く一致しており、本法の妥当性が裏付けられた。

本剤投与による胃癌細胞の変化は典型的な Metaphase arrest の状態、Ball metaphase, Clumped metaphase 等からさらに進んで全く破壊されて「ばらばら」になつた Chromosome を持つた細胞も多く見られるため悪性腫瘍細胞の増殖抑制あるいは崩壊する目的は充分に達せられている。

次いで胃癌細胞の Mitotic index は 0.9~10.6% と正常胃十二指腸粘膜に較べて分布が広いため Cell cycle も約 5~100 日くらいの間分布している。

Mitotic index が 3% 以下は 17 例中 8 例で他の 9 例は 4.1~10.6% であつた。3% 以下の 8 例の内 2 例は Nondividing compartment と見られる組織群が多いため Cell cycle も 100 日前後であるが、他の 6 例は 16.7~25.0 日の間に分布している。3% 以上の 9 例の内 5 例は 10.6~15.1 日の間であり、4 例は 5.0~8.6 日と算出された。

以上, Vinblastine の術前投与は術前に癌細胞の破壊ないし増殖抑制の効果を発揮すると同時に, 短時間内に腫瘍細胞の Cell cycle が測定可能であるため患者の予後判定の重要な指標となり得る。

〔質問〕 木村 禧代二 (国立がんセンター病院)

1. Cell cycle の研究にはコルヒチン系の抗癌剤, 例えば Colcemid 等が Vinca alkaloid より適当と考えるが, Vinflastine 使用には何か特別の目的があるか。

2. Myeloid 系は骨髄芽球, 前骨髄球, 骨髄球, Erythroid 系は塩基性赤芽球, 多染性赤芽球等に分類して cell cycle を観察されたい。

〔答〕 藤本 茂 (千大綿貫外科)

1. Colcemid による方法も試みたかったが, 現在発売していないので出来なかつた。おそらく Vinblastine より clear cut の data が得られたものと思う。

2. Myeloid cell group と Erythroid cell group として Arrested metaphase を count した。後者のほうが約 4~5 倍くらい高い Mitotic rate を示した。

3. 今後, 骨髄血の標本を見直したい。

#### K-8) HeLa 細胞に及ぼす Mitomycin C の影響に関する電子顕微鏡的研究

加藤 純彦

徳島大学耳鼻科

藤本 道正・榎山 達夫

徳島大学中研電顕室

HeLa 細胞の培養液に 100 mcg/ml の mitomycin C を一定時間作用させ, mitomycin C の HeLa 細胞の微細構造に及ぼす影響を電子顕微鏡所見を指標として観察して, 次の成績を得た。

(1) Mitomycin C を作用させた HeLa 細胞には, 先ず核小体に著明な変化がみられ, 次いで糸粒体に現われ, 空胞形成はさらに遅れて発現する。

核小体の変化は塊状凝集化, 容量の減少である。

(2) Mitomycin C の HeLa に及ぼす影響には直接効果と間接効果がある。

#### K-9~21 プレオマイシンその他臨床

##### K-9) Bleomycin の不活性化について

藤田 浩・沢部 孝昭

土田 裕子・木村 禧代二

国立がんセンター臨床検査部, 細菌, 内科

Bleomycin の体液中及び臓器内の濃度分布の実験結

果から, 本剤は他の抗癌剤に比し最高血中濃度が高いこと, 長時間血中に存在すること, 尿から排泄率が高率で 24 時間以内に 33% 以上が尿から回収されること, 臓器内分布を抗菌性で測定すると皮膚, 肺等に高濃度証明されること等, 多くの興味ある特徴が見出されている。

いつぼう, Bleomycin の臓器内分布を Bioassay 法により測定した値と  $H^3$ -Bleomycin の放射性活性により測定した値とは一致しない点がある。

これらの原因を解明するため, 今回は各種組織乳剤及び 2, 3 の化学薬品による Bleomycin の不活性化 (抗菌性の低下) につき実験し, 次の結果を得た。

1) Bleomycin の各臓器毎の組織乳剤による不活性化は MMC, 5Fu, Actinomycin D 等に比し弱い。

2) 臓器別では脾, 肝, 胃, 横紋筋, 睪丸, 血球等による不活性化が比較的強く, 肺や皮膚による不活性化は比較的弱い。しかし不活性化の強い臓器と弱い臓器との不活性化率の差はそれほど大きくない。

3) Bleomycin の不活性化は反応温度が高いほど著明である ( $100^{\circ}\text{C} > 56^{\circ}\text{C} > 37^{\circ}\text{C} > 0^{\circ}\text{C}$ )。

4) 肝乳剤を用いた実験では組織を蒸留水で透析しても, 不活性化能は完全には消失しない。

5) 肝乳剤による Bleomycin の不活性化は  $\text{Cu}^{++}$  や  $\text{Zn}^{++}$  により抑制される。

6) Cysteine 等の SH 物質を添加した DNA に Bleomycin を加えると, その抗菌性は減弱する。

7) Bleomycin は Cysteine,  $\alpha$ -Thiola, Glutathion,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  等の SH 物質と Phosphate の存在下で incubate すると不活性化される。この場合も, 3), 5) に示される所見が得られた。

8) マウスを用いて Bleomycin の急性毒性を各種の条件で検討すると, Glutathion,  $\alpha$ -Thiola 処理群の Survival rate は Cysteine 処置群に比し大である。

以上の成績から, 組織乳剤による Bleomycin の不活性化は組織中の化学物質と Bleomycin との吸着, 結合により生じ, また, 本剤は SH 基および Phosphate と強い親和性を示すことが判明した。

〔質問〕 星野 章 (愛知県がんセンター)

われわれは吉田肉腫の耐性株の Bleomycin に対する交叉耐性を検討した所アルキル化剤の耐性株すなわち Endoxan, Thio TEPA, Nitromin 等の耐性株および Mitomycin C 耐性株は Bleomycin と不完全な交叉耐性を示すことを認め, Bleomycin の作用がアルキル化剤と類似していることを推定している。演者の成績から Bleomycin の作用機序は如何なるものと考えるか。

〔答〕 藤田 浩 (国立がんセンター)

プレオマイシンは, SH や phosphate との強い親和

性を有することなどから alkyl 化剤と似ているが、「BI が alkyl 化剤であるかどうか」に関しては未だ判らない。

〔質問〕 江崎柳節（名市大1外）

不活性化を antimicrobial activity で測定した場合、その不活性化の薬剤で cytologic な面の inactivation と一致する関係にあるかどうか。

〔答〕 藤田浩（国立がんセンター）

ブレオマイシンは抗癌活性と抗菌活性の両方を持っている。そこで、私共は今回は抗菌活性の不活性化を指標として、どの組織とどのくらい結合するか、どの化学物質と強い親和性を有するか、を主目的として検討したのである。

抗菌活性の失なわれたブレオマイシンが、抗癌活性を失なっているかどうかは動物腫瘍を用いて現在実験中である。

〔討論〕 梅沢浜夫（予研）

Bleomycin は RSH が反応した DNA に反応し、その結果 DNA の鎖にきれめが入る。重鎖の DNA を1鎖にするアルカリ蔗糖勾兌法でしらべると、極めて低濃度で DNA がきられていることがわかる。この濃度は細胞分裂阻害より低濃度で起こる。これが Bleomycin の作用機転である。藤田博士の組織の不活性化の現象も上記と同じ要因で起こると思われる。Bleomycin の構造に関し、Bleomycin は7個のアミン、L-gulose, 3-O-Carbamoyl-D-mannose からでき、これら構成成分の構造はわかっているが、アルキル化を起こすという作用はみられない。また、アルキル化の阻害ということも特に現在考えるきそはない。Bleomycin の交叉耐性について Permeability とその細胞の Inactivation の両面を考えて実験して欲しい。

### K-10) Bleomycin 治療症例の病理組織学的検討

外科 大向良和・鄭 則之

富山要介・芝 茂

婦人科 田守陳哉・森山郁子

松本精二・須川 浩

大阪大学微生物病研究所臨床研究部

扁平上皮癌に対する Bleomycin の秀れた効果はすでに報告されている。われわれも早くからその成績を追試しているが、とくに投与前後の病理組織学的所見を検討し、比較的早期から特異的な変化のあることを認めたと報告する。

扁平上皮癌で、Bleomycin 200 mg 以上投与例は、舌癌4例（うち新鮮例1例）、子宮頸癌7例（うち新鮮例

3例）、陰茎癌1例（新鮮例）、皮膚癌1例であり、Bleomycin は原則として、週2回 15 mg ずつ静注したが、症例により動脈持続注入、one shot 注入を試みた。

臨床的効果として新鮮例の舌癌、陰茎癌の各1例に著効が認められ、子宮頸癌鎖骨上窩転移2例では Co<sup>60</sup> 治療を併用し、一時的に腫瘍の消失をみた。その他の再発症例では、舌癌の2例、皮膚癌の1例を除き、一時的の効果が認められた。

このうち、投与前後の病理組織像を検討できた症例は、新鮮な舌癌、陰茎癌の各1例と再発舌癌の3例である。

新鮮舌癌の症例では、治療前の組織像は、角化扁平上皮癌であり、Bleomycin 45 mg 投与後では、癌巣の浮腫性変化、胞体の空胞形成が認められた。60 mg 投与後から潰瘍の縮小をみたことと、他の症例における変化を考えあわせ Bleomycin 投与初期の変化と考える。

一時的効果のあつた再発舌癌（角化扁平上皮癌）では、Bleomycin 持続動注 180 mg、静注 120 mg 投与し、臨床的に一時的の効果をえたが、投与後の組織像では、癌組織の崩壊が著明で、浮腫状の変化があり、癌細胞核の染色性が低下し、核質は一樣にうすく染色され、核構造が不明瞭になっている。Bleomycin を相当量投与した場合の変化を考える。

供覧の第3症例は、両鼠径リンパ節に転移のある大きな新鮮陰茎癌で、未分化型の扁平上皮癌である。Bleomycin 495 mg 静注したが、臨床的に 95 mg 投与時より腫瘍の縮小があり、著効があつた。頻回におこなつた生検標本では、前例と同様もしくはそれ以上の変化があり、癌細胞の崩壊は強かつた。しかし一部ではあるが、390 mg 投与時においても変化のない部分が証明され、この部の組織像は、投与前にみたものと異なる型のものであつた。このことは、1つの症例でも異なる組織型のある場合、併用療法の必要を考えさせた。

以上、供覧した Bleomycin 投与後の組織像の変化は、他の再発舌癌にも軽度ながら認められた。

以上、要約するに Bleomycin 投与によつて、比較的早期に、癌巣の浮腫性変化、胞体の空胞形成がみられ、後には核の変化——核の膨大、染色性の低下があり、一樣にうすく染色され核構造が不明になる——が先行し癌細胞の崩壊がおこると考え、これは梅沢らによつて、明らかにされた Bleomycin のDNA 合成阻害の機作によると思われる。このような変化を生検により認めれば、Bleomycin の効果を予測し得ると考える。

〔質問〕 徳田安章（信大皮膚科）

皮膚癌に対する Bleomycin の治療経過に応じての生検による組織変化を追究すると、確かに演者の述べられたような細胞質の空胞様変化が見られるが、いつぼう、

リンパ管内の転移しつつあると思われる癌細胞にはほとんど変化が見られない。この点演者の見解を伺いたい。

〔答〕 大向良和 (阪大微研外科)

リンパ管内腫瘍細胞の問題はわからないが、リンパ節転移巣には Bleomycin が効果が低いと考える。このことはわれわれの症例でも認められたことである。

ひじょうに大きな陰茎癌で両ソケイリンパ節転移を伴っていたが、これに Bleomycin 495 mg 投与したところ、陰茎原発巣は 95 mg 投与により縮小し始めたがリンパ節は 200 mg 投与した頃から縮小し始めた。組織学的にみても陰茎原発腫瘍に対する効果のほうがリンパ節転移のそれより強かった。

〔質問〕 木村禮代二 (国立がんセンター病院)

演者の示された組織像の変化はわれわれの化学療法の効果を判定するための組織学的規準に従えば第1度に相当すると考えられる。患者の予後はどうか良く検討して欲しい。

〔答〕 大向良和 (阪大微研外科)

Bleomycin の効果が強く組織的にみて全く癌細胞が消失し結合織で置換えられたような部分は多くみられたが、そのような Slide は本日お見せしなかつた。本日は Bleomycin がどのようにして癌細胞の崩壊をもたらすかという点を明らかにする Slide を示した。

Bleomycin の効果ある組織型として分化型の扁平上皮癌をあげたい。未分化型になるほど効果はないと考えている、症例数は少ないので確言できない。

また演説でのべたように大きな癌では組織型を異にする部分がない。それにより Bleomycin の効果が異なる場合があり併用療法を考えねばならない。小さな癌は比較的 Uniform であるので Bleomycin だけよく効果がある。

どのような程度で癌細胞は死滅するかは明らかでないが、Slide で示した胞体の空胞形式程度ならば reversible であるが、ただいま述べた核の変化がでてくると irreversible であると思われる。

なお追加するが Bleomycin のこのような変化は初期からおこることより早期の biopsy によりその効果のある型を予言し得ると考えている。

## K-11) マウス皮膚癌に対するブレオマイシンの電顕的研究

小川勝洋  
札幌医大病理

ブレオマイシンは扁平上皮癌に対し著明な制癌作用を示すが、その作用機序の精細については未だ不明の点が多

い。

発見者の梅沢等によるとブレオマイシンは Hela 細胞の DNA 合成を特異的に抑制すると報告している。In vivo においても投与したブレオマイシンは皮フに高濃度に分布し、そこで核酸合成系に何んらかの形で抑制的に働き、それが制癌作用の本能であろうと思われる。

今回の我々の実験はブレオマイシン投与後の早期の細胞変化を、とくにメチルコラントレンで誘発したマウスの皮フ腫瘍を中心に、光顕的または電顕的にさらにオートラジオグラフィーを用いて検索した。

ブレオマイシン投与後光顕的には皮フ癌の基底細胞または棘細胞層で塩基性の低下、とくに核の塩基性低下が目だつた。さらに核は膨化し核小体が目だつた。

電顕的にも核の変化が著明でクロマチンが減少し核質の電子密度が著しく低下していた。この変化はブレオマイシンの作用をうけ細胞では DNA の存在様式に何んらかの変化がおこる可能性を示唆するものと思われる。このクロマチンの減少とともにしばしば核小体の変化が見られた。核小体は縮少し球形化し nucleolar segregation の形をとる。

これは ribosomal RNA の precursor である 45 SRNA の合成障害を意味するものであるが、これはブレオマイシンにより DNA の denaturation がおこり DNA のイ型活性が低下したためなのか、またはブレオマイシンがアクチノマイシン D 等と同様に直接的に RNA polymerase の活性を抑制しているのかは不明である。

しかしとにかく ribosomal RNA の合成は低下しており光顕的には細胞質の塩基性低下、電顕的には ribosome の減少として認められるものと思われる。

H<sup>3</sup>-uridine を用いて行なつたオートラジオグラフィーの基底細胞核における grain counting 結果では uridine のとりこみは bleomycin 投与後 24 時間で control に比し 60% に低下していた。

以上、マウスの皮膚腫瘍についてであるが、クロマチンおよび核小体の変化は他の細胞系にも見られた。

ブレオマイシン投与後マウスの肝細胞核は著明に膨化し核小体はちりぢりに分散していた。

ヒトの舌癌についてもブレオマイシンによる治療後 nucleolar segregation が見られた。

In vitro でも同様で BHK 21 ではブレオマイシン投与後 3 時間から核の膨化、クロマチンの減少、nucleolar segregation が見られた。

以上の変化はどのような生化学的変化と対応するかは不明であるがブレオマイシンは何んらかの形で核酸合成系に作用し核酸合成を障害することを示唆する所見と思われる。

〔質問〕 木村禧代二（国立がんセンター病院）  
Bleomycin 投与後細胞質内に変化は認められないか。

〔答〕 小川勝洋（札幌大2病理）  
細胞質にも mitochondria の swelling や secondary lysosome の出現、FCD (focal cytoplasmic degradation) 等の変性変化が見られるがこれらは核の変化に遅れてあらわれるように思われる。

### K-12) プレオマイシンによる肺癌の治療

内科 岡 捨己・佐藤和男  
中井祐之・栗田健吉  
外科 橋本邦久・押部光正  
東北大学抗酸菌病研究所

市川、梅沢両先生は、プレオマイシンが扁平上皮癌に有効であることと、肺に高濃度に分布し、しかも不活性化され難いという点からプレオマイシンが肺癌にも有効であろうと推論されておるが、我々はこれまで、切除不能の原発性肺癌で、気管支鏡下の生検或いは撰択的気管支洗滌法により、組織学的に、扁平上皮癌と診断された12症例に、プレオマイシン 30 mg 週2回静注し、300 mg を1クールとした単独療法を試みた。

効果の判定は、未だ観察期間が短かく、生命延長効果を検討する段階まで到達していないので、治療前後の胸部X線写真所見、気管支造影所見、気管支鏡下の腫瘍の大きさ、<sup>131</sup>I-MAA による肺スキャンからの肺内動脈血分布、肺活量、最大換気量を含めた肺機能検査成績等を指標として効果の判定を行なった。X線写真上陰影の改善をみたもの6例、気管支造影で、陰影欠損の改善をみたもの4例、気管支鏡下で腫瘍の消失または縮小をみたもの4例、肺スキャンで血流の改善をみたもの3例、肺機能成績の向上をみたものが2例あり、効果を総合判定すると、著効1例、有効2例、やや有効4例、無効5例であった。

副作用としては、食思不振、発熱、皮膚硬化、脱毛等が主なもので、他の制癌剤でしばしばみられる血液像の悪化、肝、腎障害はなく、心配された肺線維症もみられず、良く投薬に耐えられた。

次に有効であった症例を紹介する。

症例1は、74才の婦人で、血痰、胸痛を主訴として来院。胸部X線写真では、右肺門上部に腫瘍陰影と、それに続く無気肺像を認め、気管支鏡下では、右上葉支口は腫瘍で完全に閉塞され、気管支造影でも右主気管支に巨大な陰影欠損が認められ、癌性浸潤が気管分岐部までに及び、切除不能と診断され、組織診で扁平上皮癌と判明したので、プレオマイシン1クールを使用したところ、

肺門上部の腫瘍状陰影無気肺陰影は、X線写真で消失し、気管支造影上陰影欠損も改善し、気管支鏡下で、腫瘍が完全に消失し、上葉支口は開通し、自覚症状も消失し、退院後9カ月になるが胸部X線写真その他で何ら再発の徴候のない著効例である。

症例2は、59才の男子で、咳嗽を主訴として来院。胸部X線写真では、右肺上野の無気肺像を呈し、気管支造影では、右主気管支に巨大な陰影欠損がみられ、肺スキャンでも患側血流の著明減少をみたので、プレオマイシンを2クール使用したところ、無気肺陰影の改善、気管支造影上陰影欠損の著明改善と共に、肺スキャンでも患側血流の著明増加がみられ、同時に肺機能面で換気の改善をみた有効例で、退院後7カ月現在、健康に過しておる。

以上、総括すると、プレオマイシンは扁平上皮癌の構造を有する肺癌に、極めて有効であると考えられる。

〔質問〕 栗田宗次（愛知県がんセンター内科）  
Bleomycin の治療成績において肺原発の扁平上皮癌にはかなり効果が認められるが、肺以外の原発の扁平上皮癌の肺転移例について有効例は認められなかつたか、このような転移性肺扁平上皮癌に対する Bleomycin の適応は如何。

〔答〕 佐藤和男（東北大抗研内科）  
転移性肺癌には、今のところ使用していない。

### K-13) 悪性腫瘍に対する Bleomycin の効果、特に悪性リンパ腫に対して

太田和雄・栗田宗次  
愛知県がんセンター病院内科

悪性リンパ腫9例、肺癌14例、その他の各種悪性腫瘍11例の計34例に対する Bleomycin の治療成績について報告する。Bleomycin は15~30 mg を週2回、副作用等のため投与を継続し得なかつた症例を除き総量150~300 mg を投与した。

悪性リンパ腫は9例中4例(44.4%)に他覚効果が認められたが、さらに細網肉腫、リンパ肉腫、Hodgkin 氏病に分類し検討すると、細網肉腫は4例中3例(75%)、Hodgkin 氏病は2例中1例に腫瘍の消失、或いは縮小する他覚効果が認められたが、リンパ肉腫の3例は無効であった。細網肉腫の1例はMETT療法、Endoxan 大量間歇療法、Vincristine を含む多剤併用療法によりそれぞれ寛解が得られた後の再増悪時において Bleomycin により著効が得られた。また、悪性リンパ腫の有効例はいずれも1~2回注射後に腫瘍の縮小傾向が認められた。従がつて、悪性リンパ腫に対する Bleomycin の効果は、

とくに細網肉腫、および Hodgkin 氏病において期待し得ると考えられる。

肺癌は 14 例中 1 例 (7.1%) に他覚効果、3 例 (21.4%) に自覚効果が認められた。その組織型により扁平上皮癌、腺癌、未分化癌に分類し検討すると、扁平上皮癌の 9 例中 1 例 (11.1%) に胸部レ線腫瘍の縮小した他覚効果、3 例 (33.3%) に胸痛、咳嗽の減少した自覚効果が認められたが、腺癌、未分化癌ではいずれも無効であった。

その他の悪性腫瘍は 11 例中 3 例 (27.3%) に他覚効果が認められた。すなわち、Ewing 腫瘍の 1 例に皮下転移腫瘍の消失する著効が得られ、女子外陰部扁平上皮癌の 1 例にリンパ節転移の縮小、また、腎癌の 1 例にリンパ節転移および皮下腫瘍の縮小が認められた。しかし、舌癌・歯齦癌・直腸癌・子宮癌 (いずれも扁平上皮癌)・腎癌および唾液腺癌の各 1 例の肺転移には無効であった。また、後腹膜腫瘍・縦隔腫瘍の各 1 例は、副作用のため早期に投与を中止し無効であった。

副作用としては、34 例中、発熱 24 例 (70.6%)、脱毛 4 例 (11.8%)、発疹・皮膚硬化・嘔吐・ショック各 1 例 (2.9%) が認められた。なお、治療前後の血清生化学検査所見や血液所見に著明な変化は認められなかった。血液所見においては、前治療である他種抗癌剤による白血球数や粒球数の減少が、Bleomycin 投与中にかかわらず正常値に回復することがしばしば認められた。

〔質問〕 岩 森 茂 (広大原医研外科)

吾々は K 33 の演題で抗癌性抗生剤連用とアレルギーという問題を、提起してみた。その中に Bleomycin 連用時の重篤ショック 1 例が含まれており、吾々をこれを idiosyncrasy と考えた。

演者の報告の中に副作用として Shock 1 例が含まれておるが、Bleo. 初回投与後か、連用中に起つたか、また Shock 時の状態についてお知らせ頂きたい。

〔答〕 栗田宗次 (愛知県がんセンター内科)

Bleomycin によるショックの 1 例は、初回注射後数分でチアノーゼ、血圧低下が認められた。

## K-14) プレオマイシンによる悪性腫瘍の治療

木村郁郎・守谷欣明・大野泰亮  
西崎良知・白井孝一・高田宏美  
国政郁哉

岡山大学平木内科

我々は Bleomycin を内科領域の悪性腫瘍患者 (癌、悪性リンパ腫、白血病など) に使用し、或る程度有効な

症例を認めたのでその概略を述べる。

治療対象は悪性腫瘍患者計 25 例で、これらに Bleomycin 1 回 15 mg を週 2 回或いは隔日に徐々に静脈内に投与し、総計 300 mg を 1 クールとし、なお癌患者の場合は原則として線維芽細胞抑制剤との併用を行なった。

まず癌患者 11 例中効果判定可能なものは 7 例で、癌化学療法効果判定基準に従がつて判定を行なったところ、軽快 4 例、不変 2 例、悪化 1 例で、線維芽細胞抑制剤との併用ではあるが、かなり軽快例が認められた。うち原発性肺癌は 5 例中軽快 2 例、不変 2 例、悪化 1 例で、軽快の 1 例は扁平上皮癌であった。転移性肺癌の 1 例は子宮癌 (腺癌) からの転移であるが、軽快し胸部レ線明らかな改善を認めた。甲状腺癌の 1 例は腫大頸部リンパ腺の縮小を認め、軽快が示された。その他、癌性腹膜炎 2 例に用いたが、いずれも胃癌手術後の再発で本剤により腹水の減少、腹囲の短縮を認めたが、いずれも末期癌の様相を呈し十分な効果を認めることが出来なかつた。骨肉腫の肺転移の 1 例ではこれまでに各種制癌剤、Co. 照射などすべて無効であったが、本剤により自、他覚的の改善を明らかに認めた。縦隔洞腫瘍の 1 例はおそらくは悪性リンパ腫と考えられるが、本剤により明らかな改善が示された。

悪性リンパ腫 5 例 (細網肉腫 2 例、ホジキン氏病 2 例、リンパ肉腫 1 例) では共に一般に比較的早期から奏効し、腫大リンパ腺の著明な縮小、軟化、消失を認めることが多く、現在のところ、すべてに多少とも有効で、寛解導入に役立つものと考えられる。

各種白血病 7 例 (急性骨髄性白血病 2 例、単球性白血病 1 例、急性リンパ性白血病 2 例、慢性リンパ性白血病 2 例) では本剤により一様に白血病細胞の減少を認めるが、その程度はまちまちで、現在までに完全寛解に達した症例は経験していないけれども、慢性リンパ性白血病ではかなり効果的であり、また急性骨髄性白血病でも骨髄芽球の減少が明らかに示された。なお急性リンパ性白血病では 2 例とも末期で副作用などのため効果は不明であった。

副作用は 25 例中発熱 5 例、口内炎 3 例、脱毛 2 例、神経炎 1 例、静脈炎 1 例を認めたが、発熱を来した 5 例中 4 例は間葉性腫瘍であった。また肺線維症とか造血障碍などを来したものは認められなかつた。

副作用に関連して正常家兎骨髄の組織培養に本剤の添加を行なったところ、高濃度に於いてさえも増生の抑制を認めず、また正常海狸の骨髄組織培養に於ける巨核球機能に対しても全く影響を認めず、白血球系、粒球系に対する影響は先ず認められない結果を得た。

さらに我々は実験的に Bleomycin と他の制癌剤との

併用について検討し、目下 EHRlich 腹水癌及び固型癌について Mitomycin C との併用による延命効果を見出し、目下臨床応用を考慮中である。

〔追加〕 舟橋 国博 (名市大1外)

癌の化学療法には、如何に適格な制癌剤を投与するかと同時に、如何に病巣内に高濃度の制癌剤を浸透させるかということが大切である。教室では適確な制癌剤の投与に関して、手術時摘出した癌組織を初代培養に移して、*in vitro* での制癌剤の感受性を見ておる。また高濃度に病巣内に薬剤を浸透させる目的で従来から、蛋白分解酵素を併用しておる。症例は Brochogenic carcinoma と Colon Krebs であるが、それを培養下にて各種制癌剤の胸水中および腹水中移行濃度で作用させて見ると、Brochogenic carcinoma の癌細胞に対して BLM (1 $\mu$ r) は著明な細胞抑制効果と見ておるが、Colon Krebs についてみると 5FU (10 $\mu$ r) が著明な細胞抑制効果があるが、BLM (0.5 $\mu$ r) MMC (0.1 $\mu$ r) の濃度では抑制効果は認められなかつた。以上、BLM の *in vitro* での有効例と無効例を示したが、教室では *in vitro* での感受性薬剤の投与が臨床的にもある程度効果を見ており、今後症例を重ねて検討したい。

〔追加〕 岡 捨 己 (東北大抗研)

- 1) 肺癌を中心型と末梢型に分けると、中心型の扁平上皮癌に有効例が多い。
- 2) 切除不能であつても決して末期のものでないものに使用しているが有効例が多い。
- 3) 組織診を気管支鏡、選択的気管支洗滌法で行なつており、剖検、切除例で、角化の程度をみてはいない。

〔追加〕 市川 篤二 (国立東京第1病院)

ブレオが扁平上皮癌の特効薬であろうという私の推論は昭和 43 年 10 月の第 6 回日本癌治療学会総会のシンポジウムにおいて臨床各科から認められたものと考えている。本日の K 11~14 の報告と、それに関する討論の内容からも同じことが推察されるが、末期でない症例に試みられるようになると、この点がいつそう明確になるものと思う。また扁平上皮癌以外の適応症として慢性淋巴性白血病、細網肉腫、悪性リンパ腫などが検討されて来たことは喜ばしいことであるが、癌腫に限定した場合、扁平上皮癌が適応症の主軸であることは動かないところであろう。

只今、肺に於ける転移癌への効果が討論されたが、子宮頸癌肺転移に対する有効例が、第 16 回の本会総会 (昭和 43 年) で東大泌尿器科 (高安、阿曾氏等) から報告されているし、前述のシンポジウムでも陰茎癌を集計した広川 (東一) が、陰茎癌の肺転移の 1 例がブレオによつて消失したと報告している。

〔答〕 木村 禧代二 (国立がんセンター)

悪性リンパ腫ではホチキン病に著効例が多く 7 例中 6 例に効果が認められた。細網肉腫に対する効果は 45% 位に認められる。淋巴肉腫では 2 例中 1 例に効果が認められた。また CLL に現在使用中であるが、かなりの効果が期待されると考えられる。

特徴的なことは効果の得られた症例は投与後早期、すなわち 1~2 回投与で腫瘍縮小が認められることであり、5 回以上の投与で効果の認められない症例ではその後投与を継続しても余り効果を期待し得ない。

### K-15) Cyclophosphamide (Endoxan) の大量投与が著効を奏した卵巣未分化 胚細胞腫の肋膜転移の 1 症例

金尾 昌明・大谷 逸男

京都府立医科大学産婦人科 (主任、徳田源市教授)

卵巣未分化胚細胞腫 (Dysgerminoma ovarii) は組織学的には悪性であるが臨床的には良性的経過をたどることが多く中間群に分類される。好発年齢が 20 才台と比較的若年者に多いこともあつてその治療法についても意見が分かるところである。われわれは今回、昭和 41 年 11 月右付属器摘出術のみを行なつて外来にて経過観察中、1 年 3 カ月後の 43 年 2 月に再発、手術をきらい本人が来院せぬ内に、6 月には臍直下までの腹水を伴なう下腹部腫瘍と右肺野の 3/4 以上にも及ぶ胸水を伴なう肋膜転移を来たして入院した症例について Endoxan 500 mg を 5 日間隔で 35 回計 17,500 mg 静注投与と膈上部切断術の施行を行なつたところ、奇蹟的に治癒し、12 月 24 日退院させることができた。Endoxan が劇的に効果を發揮した症例としてその詳細について報告する。

### K-16) 大量腹水を伴なう原発性卵巣癌 に対する 5-Fu 及び MMC の併用 療法 (中間報告)

馬 淵 学・浅井 賢

西宮市明和病院産婦人科

46 才、主婦、2 回経産。昭和 43 年 5 月、某医から腹膜炎の疑にて当院内科入院。体重 49.5 kg。

左胸水並びに著明に腹水を認め腹囲 87 cm。利尿剤、副腎皮質ホルモン、蛋白同化ホルモンの投与並びに腹水穿刺により、8 月上旬、左胸水の消失並びに腹水のやや減少を認めたが、再び腹水の貯溜増強し、右胸水も認めた。8 月中旬の胸部 X 線写真は右胸水並びに腹水の貯溜以外には、とくに悪性腫瘍の存在並びに通過障碍がない。

腹水のババニコロー染色陰性、結核菌の培養も陰性。8月下旬、腹腔鏡により左卵巣に相当する部に表面乳嘴状の腫瘍を認め、当科受診。両側卵巣の悪性腫瘍と推定するが腹水著明のため、詳細は不明。術前摘出不能と考えたが腫瘍の本体究明のため、9月5日試験開腹術施行し約6Lの腹水排除とともに腫瘍組織の一部試験切除を行ない、腹腔内にMMC 10 mgを注入した。なお、左卵巣はほぼ乳児頭大で表面静脈努張し、一部脆弱で出血し易い小乳嘴状の部分を含む大脳様腫瘍で小腸並びに子宮と密に癒着し大網とも帯状の癒着を呈し、右卵巣は後面は不明であるが小鷲卵大で左とほぼ同様の所見。

肝臓は表面、砂粒状でザラザラした感じであるが、とくに腫瘍等の発生はなく、胃その他臓器にも視診並びに触診上とくに異常はなかつた。

組織所見は乳嘴状癌で著明の核分裂が認められる。

1週間後から、5-Fu 250 mg と MMC 2 mg を隔日交互投与開始、5-Fu 32 回計 8,000 mg, MMC 14 回計 28 mg 投与により右胸水の消失を認めた。一時、白血球並びに栓球数の減少を認めたので両者の投与を休止し、セファランチン静注並びに Benzoyl carbinol trimethyl acetate を経口投与し、白血球並びに栓球数の改善とともに、再び前2者の投与を再開したところ、胸水及び腹水の貯溜は全く見られず、腫瘍のやや縮小するのを明らかに認めた。試験開腹術後から昭和44年2月12日までの制癌剤の総投与量は、5-Fu 1日 250 mg, 53 回合計 13,250 mg, MMC 1日 2 mg, 33 回計 66 mg, 別に腹腔内に 10 mg 注入、合計 76 mg である。投与後、胸水並びに腹水の貯溜は全く抑制され、一般状態の改善(食思、体重増加等)を得、長期間の多量投与をするも本例は、下痢、悪心、嘔吐、脱毛等の副作用は認められなかつた。

投与中の血液像並びに臨床検査成績について見ると、白血球並びに栓球数については一時減少を来したが、投与の休止並びにセファランチン及び B.C.T.A. の投与により改善され、その後もとくに本療法の中止の止むなきに至るような減少はなかつた。なお、貧血は経過とともに進行した。アナリーゼを見ると、制癌剤投与により桿状好中球を抑制することは明らかで、2月4日の骨髄像は正常。蛋白分画、G.O.T., G.P.T. 値も本療法により好転し、特に  $\alpha_2$  の改善が著明、T.E.G. は最大弾性度は漸次増大しているが、臨床検査所見並びに一般臨床経過と照し合せて、とくに悪化しているとは考えられない。

## K-17) 新制癌剤 PC-B-45 の臨床的研究

内科 黒川利雄・服部隆延・古江 尚  
大橋泰彦・中尾 功  
放射線科 津屋 旭・五島英迪  
病理 菅野晴夫・青木幹雄  
癌研究会附属病院

悪性腫瘍患者に丹毒を感染させ、その腫瘍が急速に消失したという報告は100年前にさかのぼる。

その後 COLEY の Mixed toxin を経て、1954年岡本肇教授は SLS 産生能を有する A 群溶連菌が Cancer cell の RNA 系機構を特異的に死滅させることを明らかにした。そして BBM 緩衝液、高濃度の PC 処理、熱処理によつて 20 倍の制癌力を有する菌製剤を創製し、これを PC-B-45 と名付けた。

そこで我々は1年半前からこの PC-B-45 を悪性腫瘍患者に対して、投与を試みたので報告する。

投与症例はいずれも再発あるいは末期の悪性腫瘍である。

胃癌 12 例、乳癌 8 例、肝胆道系癌 6 例その他である。45 例の症例のうち、他覚的改善を認めたものは 17 例、すなわち 37.8% であつた。投与方法は局所投与、胸腔内、腹腔内、皮下静脈内と多岐にわたつている。

投与量は 1.8 KE から 880 KE に及ぶが、投与量と効果との間には直接の関係がみられなかつた。

次に副作用であるが、38°C 以上の発熱が 33 例、73.3% にみられた。中には 40°C 以上のものもあるが、多くは 3~4 時間で下降する。その他、疼痛、白血球増加、貧血が一部の症例にみられた。

以上、臨床的効果は現在までのところ、他の制癌剤をしのぐとは云えないが、極めて微量の静脈内投与によつて速やかに抗腫瘍効果をもたらす症例があることは注目して値する。

今後 PC-B-45 の制癌因子の精製、分離の問題、発熱等の副作用の問題、投与量の問題等解決しなければならぬが、いちおう今日までのところ制癌剤として臨床レベルで検討を加えることが出来、それなりの効果をもたらすことが出来る薬剤であると云えよう。

〔追加〕 PC-B-45 の使用経験

村田 勇・広野慎介(富山県立中央病院外科)  
岡本教授により開発された新しい制癌剤 PC-B-45 を臨床例に使用したので、追加報告する。

現在までに PC-B-45 を使用した症例は 72 例で、その内訳は、腫瘍内局所投与 12 例、乳癌に対する術前局所投与 4 例、手術時腹腔内腫瘍に対する局所投与 14 例、

癌性腹水に対する腹腔内投与 13 例, 点滴静注による全身投与 27 例, その他 2 例である。

PC-B-45 の腫瘍内局所注射により, 注射部位の腫瘍細胞が壊死におちいることは, すでに報告されている。局所投与を行なつた自験例においても, 腫瘍細胞の崩壊, 腫瘍の縮小など, 臨床的および病理組織的に, かなりの効果を見とめた。

点滴静注による全身投与については, 現在なお, その投与量, 投与期間に一定の基準がなく, さらに検討を要すると考えられるが, われわれは, 1 回量 0.5 K.E. から 5.0 K.E. を 500 cc の 5% ブドウ糖またはラクテート・リンゲル液に稀釈し, ゆつくりと点滴静注を行ない, 隔日または週 2 回の割合で, 10 回ないし 15 回投与している。副作用としては, 投与後, 悪感戦慄, 発熱がみられたが, 投与前に抗ヒスタミン剤, 解熱剤などを併用することにより, 多くの症例は発熱を最小限におさえた。

全身投与 27 例の効果に関しては, 対象が主として進行癌, 末期癌であつたこと, 症例数も少なく, また投与してからの観察期間も不十分なことから, 現段階では, 断定は難かしいが, 臨床的に多少とも効果があつたと考えられる症例を 11 例みとめている。とくに, 悪性リンパ腫, 肉腫症例では, 腺瘍の縮小, 一般状態の改善がみられ, 投与後の生検においても, 腫瘍細胞の消失をみとめた症例もあり, きわめて良好なる効果を与えている。

以上, PC-B-45 を使用した 72 例につき, 種々検討を行なつたが, PC-B-45 の臨床的使用にさいしては, 今後, さらに, その投与量, 投与期間, 投与方法, 投与対象などを検討することにより, いつそう強力なる制限作用が期待しうるものと考ええる。

### K-19) 乳癌の根治手術に併用せる化学療法の効果

神前五郎・寺沢敏夫・岩永 剛  
谷口健三・日下部博・土井 修  
小山博記・高木英幸・高橋良和  
大阪府立成人病センター外科

大阪府立成人病センターにおいて根治手術をうけた乳癌患者のうち, 術後 3 年以上経過した 101 例について Adjuvant chemotherapy の効果を検討した。

使用薬剤はマイトマイシン C 及びエンドキサンで, マイトマイシン C は術直後, 術後 3 日目及び 5 日目の 3 回, 各 10 mg ずつ静脈内へ one shot で投与するのを原則とした。

エンドキサンは術後 2~4 週目から始め, 1 日 100 mg

連日内服を原則とし, 投与量は平均 16.4 g, 最高 53.2 g, 投与期間は休薬期間も含めて普通半年~1 年であつた。

マイトマイシン C の副作用としては, とくに重篤なもの認めなかつた。エンドキサンの長期投与の副作用では食欲不振, 嘔気等の胃障害が第 1 にあげられるが, これによつて中止の止むなきに至ることは稀である。継続すれば慣れるものが多い。白血球減少については 3,000/cmm をやや下回る程度で持続するものも多いので, 2,500/cmm を限度として, これ以下になれば一時投薬を中止する。2~4 週間の休薬で再度投薬可能の場合が多い。

マイトマイシン C およびエンドキサンの両者あるいはいずれか単独療法を手術と併用したが, 併用群の 5 年生存率は 87%, 非併用群 69%, また再発生存例を除いた 5 年治癒率では併用群 82%, 非併用群 53% で両者に明らかな差が認められた。

これをわれわれの提唱する組織学的病期分類の stage 別にみると, stage 1 及び 2 では併用, 非併用群とも 100% に近く差がほとんどみられないが, stage 3 及び 4 では化学療法併用群の 5 年生存率及び 5 年治癒率は, それぞれ 78% と 69%, 非併用群ではそれぞれ 48% と 26% で両者の差は, いつそう明確であつた。

また術後 3 年目の状態を, マイトマイシン C およびエンドキサン併用群, それぞれの単独使用群, 対象群の 4 つに分けてみると, 化学療法群はいずれも対象群に比し成績が良いが, 中でもマイトマイシン C およびエンドキサン両者の併用群が最も優秀であつた。この差も stage 3 及び 4 の症例で著しい。

このような術後成績の差は術後 1~2 年目に大きく現われるが, 再発及び死亡の時期を併用群と非併用群とで比較してみると, 非併用群では術後 1~2 年以内に再発死亡するものが多く, 併用群ではその時期が 2 年以後になるものが多い。すなわち手術に対する化学療法の併用は, その治癒率を高めるとともに, 再発時期を遅延させる効果のあることが明らかとなつた。

### K-20) 胃癌症例に対する Methotrexate の術前動脈内投与の検討

藤本 茂・綿貫重雄・伊藤健次郎  
今留 淳・渡辺 颯・榎本勝之  
前島 清・大河原邦夫・斉藤 滉  
朱 明仁・野村泰将・足立倫康  
千葉大学医学部綿貫外科

胃癌 13 症例に対して術前に Methotrexate を投与し

胃癌細胞に対する本薬剤の抗腫瘍作用を DNA 合成阻害より検討した。

手術時に摘出した切除標本から直ちに小切片を切り取り Ringer 液 (37°C) に投入し、その中で腫瘍組織は 1 mm の厚さに薄切し次いで 1.0  $\mu$ g/ml の Tritiated thymidine (Radiochemical Centre, Amersham, England, 5.0 Ci/mM) を含む 37°C の Ringer 液に入れ、JOHNSON 法に準拠して CO<sub>2</sub> 加 O<sub>2</sub>-Gas で bubbling を行ないつつ 1 時間 incubate した後、中性 Formalin で固定、Sakura NR-M 2 による Dipping の後 H-E 染色を行ない検鏡した。Grain count のための露出は 7~10 日であり、Percent of labeled cell のためには 30~40 日の露出とした。

Methotrexate の動脈内投与は次のとおりである。

手術数日前に腰椎麻酔により臍上数 cm の処に約 3 cm の小切開を加え、腹腔内の所見を観察した後、A. gastroepiploica dextra に内径 1.0~1.2 mm の Polyethylene tube を挿入し、腫瘍に対する大網への分枝を結紮して腫瘍内への薬剤流入度を高めた後、0.02% Evans blue 20~40 ml の注入により注入領域を確認し閉腹する。Methotrexate は 30~50 mg を術前 48 時間以内に 2~3 回 Infusion pump により 180 分かけて continuous に注入し、注入終了 1 時間後に Folinic acid を筋注した。

本剤投与の対照として術前無処置の胃癌・胃潰瘍 18 症例の胃十二指腸粘膜の Grain count はそれぞれ 13.8  $\pm$  2.9, 9.2  $\pm$  1.0 (mean value  $\pm$  standard deviation) であるのに対し、胃癌組織は 17.0  $\pm$  4.8, 転移リンパ節は 18.1  $\pm$  3.7 であった。Labeling index は癌組織は主病巣と転移リンパ節の間に有意差を認めない。癌組織のそれは 0.5~8.8% の間に分布している。以上の Silver grain の count は摂り込んでいる細胞を 100 ないし 200 個について行なった。

Methotrexate 術前投与例中順行性挿管の 10 例の十二指腸粘膜細胞の Grain count が 5.8  $\pm$  0.4 に対し、逆行性挿管 3 例のそれは 2.5  $\pm$  0.5 であり、胃粘膜細胞では順行性挿管症例は Silver grain が全例 0 に対し、逆行性では 2.1  $\pm$  0.3 であった。いつぼう、癌組織では Evans blue の注入で青染した青染部位と青染しない非青染部位の 2 つに分けて検討した。青染部位の内胃癌組織は 1.2  $\pm$  0.2 の Grain count を示し、転移リンパ節は検鏡した 4 症例全例に全く Grain を認めなかつた。非青染部位では、胃癌組織が 2.3  $\pm$  0.4 の Grain count を示したのに対し転移リンパ節のそれは 3.4  $\pm$  0.3 であった。Labeling index は 0.01~0.4% であった。

以上、術前動脈内 Methotrexate 投与は腫瘍細胞の増

殖をほぼ停止させており、これは手術操作に起因する癌転移を防止するのに役立つであろうと推定される。また、順行性と逆行性挿管では前者のほうが十二指腸粘膜に対する障害が少ないので、より安全な投与方法と考えられた。

〔質問〕 神前五郎 (大阪府立成人病センター 外科)

- (1) Grain count は細胞何個について計測したか。
- (2) Labeling index の消長はどうであったか。

〔答〕 藤本 茂 (千葉大学綿貫外科)

(1) Grain count は incorporate している細胞 100 ないし 200 個行なつておる。Incorporated cell の少ない場合は標準偏差の算定に便利な 49 ないし 36 個をかぞえておる。

(2) Labeling index は術前投与のものは、control に較べて 1/3~1/10 くらいに落ちておる。

## K-21) 胃癌患者に於ける化学療法の検討

中島佐一・寺脇朝治・横田義輝

奈良医大第一外科

昭和 36 年以来、奈良医大第一外科で取扱つた胃癌症例について、その術後遠隔成績を報告すると共に延命効果からみたマイトマイシン C の制癌性および副作用に関する 2, 3 の知見を報告する。昭和 36 年から 43 年 3 月まで 7 年間に取扱つた胃癌症例は、842 例で、切除数 601 例、切除率 81.1% である。これを病期分類からみると、Stage IV が多く、477 例で、約 5 割強である。また制癌剤を投与しなかつた症例は、237 例であつた。MMC 投与方法としては、2 mg 連日 20 日間、総量 40 mg、或いは 10 mg 週 2 回、4 日間、総量 40 mg の大量間歇投与、および 2 日間に 40 mg を投与する大量衝撃療法を行なつて来た。この各々について、病期分類別に 3 年間の術後遠隔成績を求めたところ、胃切除のみ行なつた群では、3 年後の遠隔成績は、Stage I 100%、Stage II 60%、Stage III 33.3%、Stage IV 10% であつた。いつぼう、2 mg 連続投与群では、MMC 非投与群のそれとほぼ同様で、MMC による延命効果はみられず、大量間歇投与群でも、非投与群との間に有意な差はみられなかつた。大量衝撃投与群に於いては、Stage II に於いて、2 年後、3 年後遠隔成績で、非投与群に比して、やや有効なようである。なお Stage III, IV および手術不能例に於いては、ほとんど延命効果はみられない。いつぼう、Stage IV で腹水が貯溜しているような症例が、MMC 大量衝撃療法で、術後 5 年後の現在なお健在であるものもあり、また骨髄移植との併用例に於い

て、Stage IV で或る程度の有効性が認められたが、全体として、達隔成績で MMC の制癌性を判定すると、必ずしも良い成績ではない。また、MMC の投与方法別による副作用を検討すると、1 カ月以内に現われた他覚的副作用では、白血球数 3000 以下の減少症は、大量間歇投与 37.8%、衝撃投与 30.7% であり、栓球数 15 万以下減少症は 24.4%、27.5% である。肝機能障害例は 5.4%、7.5% 尿蛋白、赤血球の出現は共に 18% 前後であった。自覚的副作用は、食欲不振、嘔気嘔吐、下痢等、消化器障害は、大量間歇投与群により高率にみられ、全身倦怠、脱毛等は、衝撃投与に多く認めた。副作用の持続性およびその回復についてみると、白血球減少および栓球数減少ともに間歇投与群で長く持続し、衝撃投与群にくらべ、回復がおくれた。次に MMC 投与後 1 月以上たつて出現する遅発毒性については、白血球減少は、間歇投与および衝撃投与ともに約 7% であり、栓球数減少は 3.3%、2.6% であった。肝機能障害はともに 1 例ずつみられた。結論としては、現段階に於いては、MMC をどのような方法で投与しても、その効果は極く限られた症例にのみ見られるに過ぎないのである。今後、骨髄移植や、その他宿主免疫能力を賦活する方法を駆使して胃癌の治療成績向上に努力したいと考える。

〔追加〕 神前五郎(大阪府立成人病センター外科)

術後比較的早期に死亡例があるように見受けられたが、死因は制癌剤の投与に関係するものか、それともその他にあるのか。手術と制癌剤の併用療法は、手術だけで治せる可能性のある患者を対象とする関係上、制癌剤の副作用によつて患者を失ふことのないよう充分警戒すべきものと吾々は考えている。

#### K-22~35 白血病，併用，副作用

#### K-22) 白血病の化学療法 (I)

6-Mercaptopurine riboside (Thio-inosine) の Rauscher ウイルス及び L-1210 細胞増殖に対する効果

豊島 滋・藤田晴久・難波幸男  
慶大・医・薬化学研究所

6-Mercaptopurine riboside (Thio-inosine) の Murine Leukemia ウイルスと L-1210 細胞増殖に対する効果について検討した。Thio-inosine のマウス腹腔内投与の LD<sub>50</sub> は 2,500 mg/kg、6-Mercaptopurine のそれは 380 mg/kg で約 1/7 である。

Rauscher ウイルス接種初期から投与した場合の最小有効量は 6 MP で 100 mg/kg、Thio-inosine では 312

mg/kg であつた。Thio-inosine の効果は Rauscher ウイルス接種後 3 日目から治療を開始しても、16 日目から投与を開始しても得られる。これらのウイルスによる splenomegaly の抑制が、ウイルスの増殖の抑制に伴うものか、あるいはウイルス増殖に起因する病変現象の抑制なのかを明らかにする目的で、脾内ウイルス増殖を測定した。FFU 1 ml でウイルス増殖量を測定すると、Thio-inosine はウイルス接種量が 10 MID<sub>50</sub> の場合に 53.7%、MID<sub>50</sub> の場合に 89.5%、そして 10/1 MID<sub>50</sub> の場合 94.3% の抑制を示すので、Thio-inosine のこの抑制が splenomegaly 抑制の主因と考えられる。

また L<sub>1210</sub> 細胞増殖に伴う CDF<sub>1</sub> または BDF<sub>1</sub> マウスの生存日数を薬物投与によつて延長すると、その最小有効量は Thio-inosine が 18.5 mg/kg、6-MP が 7.5 mg/kg でこれから算出した係数は Thio-inosine で 1/135、6-MP で 1/51 であつた。

〔質問〕 星野 章(愛知がんセンター研究所)

6 MP と 6 MP-riboside の耐性化の態度が異なるとの報告されたが両者の耐性機構に差があると考えられるか。SKI の data によれば 6 MP の耐性株に 6 MP-riboside は交叉耐性を示しその作用機序はほぼ等しいと考えられている。

〔答〕 豊島 滋(慶大医薬化学研 2 研)

6-MPR は 6-MP となり作用するのみでなく、ある部分 6-MPR そのものとして作用する。もし、そうなら部分的交叉耐性が成立するが、完全交叉ではないと思う。文献にみると BROCKMAN の報告以外は 6-MP と 6-MPR の間に完全な交叉耐性を認めるという報告が多い。我々の今日までの data もそのような傾向が強いのであるが、さらに詳細に検討して答を出したいと思つている。

〔追加〕 長谷川弥人(慶大内科)

われわれも急性骨髄性白血病 5 例に本剤を 300 mg 使用した。6-MP 100 mg 投与とほぼ同じように白血球数の減少骨髄芽球の減少をみとめている。しかし木村先生御指摘のような、とくに胃腸障害がつよいという感じは未だうけていない。さらに検討したいと考えている。

〔答〕 藤田晴久(慶大薬化学研)

6-MP と thio-inosine に耐性の L 1210 cell は cross-resistance を示す報告があり、また私共も同じ結果を得ておるが、個々の酵素系を詳細に調べると異なる点もあるかと現在検討中である。

## K-23) 白血病の化学療法 (II)

H<sup>3</sup>-ラベル 6-mercaptopurine riboside (Thioinosine) の体内分布

豊島 滋・瀬戸淑子  
藤田晴久・戸根木尚子  
慶応大学医学部薬化学研究所

6-Mercaptopurine と同様の抗白血病作用を有する Thioinosine (以下、TI と略す) の体内分布を H<sup>3</sup>-ラベル TI を用いて検討した。

ICR-JCR 系マウスに H<sup>3</sup>-TI を 500 mg/kg (0.03 mc/10 g) 経口投与し、時間を追って放血致死させ、H<sup>3</sup> の血中濃度、臓器内濃度、および尿、糞便濃度について調べた。各臓器は PETROFF の方法で消化し、液体シンチレーションスペクトロフォトメーターによりそれらの radioactivity を測定した。

まず血中濃度は H<sup>3</sup>-TI の経口投与後 1 hr で、すでに充分血中に認められ、2 hr で最高値に達し、以下次第に減少してゆく。尿中への排泄は投与後 6 hr までに約 3%、6 hr から 24 hr までに約 25% であり、total として約 6% にすぎない。しかし腸管からの吸収量から換算すれば、吸収された Thioinosine の 60% 以上のものが 24 hr 以内に尿中に排泄されていると考えられる。各主要臓器では肝、腎、胃および脳が多く、次いで脾、肺、心、脾、子宮が続く。脾への分布は比較的早く、他の臓器への分布は Thioinosine の投与後 2~3 hr でピークに達するのに対し、脾では Thioinosine の投与後 1 hr で最高値に達している。このことは Thioinosine の脾への affinity の高いことを示していると思う。それ故に、消化管より比較的低いパーセントで吸収された Thioinosine が効果を現わす 1 因であり、またその毒性の低い原因でもあったと考えられる。

〔質問〕 木村禮代二 (国立がんセンター病院)

Thioinosine を 5 例の CML に応用した結果、ほぼ 6 MP の 2 倍量で 6-MP と同様の結果が認められた。2 倍以上の量では胃腸障害が 6-MP に比しやや強く認められた。Thioinosine の臓器内分布に関する演者の成績では胃腸に於ける分布量が高いがこれと臨床成績を関連して考えてよいか。

〔答〕 豊島 滋 (慶大薬化学研 2 研)

私共は 6-MPR の胃腸障害の症例を知らなかったため、ラベル 6-MPR の胃腸への分布をそのように意味づけたことがない。先生の御経験の御発言から考察を試みたいと思う。

## K-24) 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) の吉田肉腫及び L 1210 白血病に於ける効果と交叉耐性について

星野 章・加藤武俊  
大羽弘行・太田和雄

愛知県がんセンター研究所化学療法部

(目的) 1,3-bis(2-Chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) は Urea の nitroso 化合物で nitrogen mustard と同じく chloroethyl group を有する誘導体である。我々は BCNU の吉田肉腫および L 1210 マウス白血病 (L 1210) の感性株に対する効果および吉田肉腫の Endoxan, Tespamin, Mitomycin C, 6-Mercaptopurine, 5-Fluorouracil の各耐性株, L 1210 の Amethopterin, 6-Mercaptopurine, 5-Fluorouracil, の各耐性株の BCNU に対する交叉耐性について検討した。(方法) 吉田肉腫については体重 100~120 g の呑竜ラット腹腔内に感性株または各耐性株の細胞 100 万個を移植し、72 時間後から連日 10 日間 BCNU の 10 mg/kg, 5 mg/kg, 2.5 mg/kg 及び 1 mg/kg を腹腔内に投与し平均生存日数の対照群に対する延命率から効果を判定した。また L 1210 では体重 18~22 g の BDF<sub>1</sub> マウス腹腔内に感性株または各耐性株の細胞 100 万個を移植し、24 時間後から隔日 5 回 BCNU の 20 mg/kg, 10 mg/kg を腹腔内投与した。なお BCNU は少量のエタノールで溶解し、生理食塩水で規定投与量に稀釈した。(成績) 吉田肉腫においては感性株に対して BCNU 10 mg/kg 投与で延命率 100% 以上で 30 日以上生存するラットもみられ著効を示したが、5 mg/kg 以下の投与量では延命率 50% 以下で無効であった。Endoxan 耐性株 (EX-R) に対しては 10 mg/kg, 5 mg/kg 投与群は 50% 以上で 30 日生存するラットもみられ有効であり、交叉耐性を示すような成績と考えられるが、今後さらに検討を加えたい。Tespamin 耐性株 (TeS-R) は BCNU のどの投与量に対しても無効で完全交叉耐性を示した。Mitomycin C 耐性株 (MC-R) に対しても BCNU は無効で完全交叉耐性を示した。6-Mercaptopurine, 5-Fluorouracil の両耐性株に対しては BCNU の 10 mg/kg で著効であり交叉耐性を示さなかつた。L 1210 においては感性株に対して BCNU の 20 mg/kg で延命率は 27% と毒性を示しやや有効であったが、10 mg/kg では延命率は 173% で有効であった。Amethopterin 耐性株 (L 1210/MTX-R) では BCNU の 20 mg/kg 投与で延命率 194% 以上、10 mg/kg では 291% 以上で著効を示し、この成績は感性株のそれ

に比しすぐれており Collateral Sensitivity を示している。6-Mercaptopurin 耐性株(L 1210/6 MP-R)に対しても BCNUは著効で MTX-R と同様に Collateral Sensitivity を示した。5-Fluorouracil 耐性株 (L 1210/5 FU-R) では BCNU の 20 mg/kg, 10 mg/kg 共に有効で交叉耐性を示さなかつた。(結論) BCNU は 10 mg/kg で吉田肉腫感性株に著効を示した。EX-R は BCNU に不完全な交叉耐性を TeS-R は完全交叉耐性を示した。またアルチル化剤と交叉耐性を示す MC-R も BCNU に完全交叉耐性を示した。以上のことから、BCNUはアルチル化剤と類似した作用を有すると考えられるが、EX-R と不完全交叉耐性を示したことからその他の作用も有することが推測され、今後検討する。また L 1210 では MTX-R, 6 MP-R, 5 FU-R の各耐性株が BCNU に Collateral Sensitivity を示したことは興味ある知見であり、以上の成績は白血病治療における BCNU の適応に示唆を与えるものとする。

#### K-25) マウス白血病 L-1210 に対する制癌剤の併用効果について

梅沢 巖・前川とせ・小宮山寛機

星野寿雄・秦 藤樹

北里研究所癌化学療法部

白血病に対して化学療法は不可欠の治療手段であり、制癌剤の開発及び使用方法の検討等から長期寛解例が報告されるようになって来たが未だ充分とは言えない。その原因の1つとして制癌剤の治療係数が低いことが挙げられよう。すなわち、毒性量附近まで用いなければすぐれた効果が得られにくく、したがって副作用の出現が危惧される。今回我々はその効果が人癌に対する効果と近似している 3 L-1210 を用いて単剤療法と、2および3剤併用療法について実験的に比較検討したので、その成績を報告する。

1群 5~10 匹の 20 g 前後の CDF<sub>1</sub> マウスに L-1210 細胞 10<sup>5</sup> 個を腹腔に移植し、24 時間後から 1 日 1 回連日 10 日間腹腔注射で治療し、延命効果をしらべた。

薬剤は現在臨床に使用されている中から MTX, EDX, 5 FU, MMC, VCR, CM-A<sub>3</sub>, 6 MP, NMO の 8 種類を用いた。その結果、単剤で総投与量 1/2 LD<sub>50</sub> で治療した群では対照群の生存日数を 100 とすると MTX 投与群で 150% と最も良い延命率が得られ、以下 EDX 140% 5 FU, MMC, VCR, CM, 6 MP, NMO であつた。

そこで我々は MMC を基として各薬剤を組合せた 2 剤併用療法を行なつたところ、2 剤併せた総投与量が

LD<sub>50</sub>/2 治療群では特に著明な延命効果は認められなかつた。

次に MMC と CM-A<sub>3</sub> の 2 剤混合を基にして、MTX, または EDX または 6 MP を併用した 3 剤併用療法を行なつた。その結果、3 剤併せた総投与量が LD<sub>50</sub>/2 で治療した場合 MMC+CM+MTX の 3 剤混合療法が最も良く 17.5% の延命率が得られ EDX を加えた場合 153% で 6 MP を併用した場合 135% の延命率が得られた。次いで各薬剤の LD<sub>50</sub>/2 を 3 剤併せて総投与量が 1.5 LD<sub>50</sub> で治療した場合 MMC+CM+MTX の組合せで 186%, MMC+CM+EDX が 178%, MMC+CM+6 MP の併用群が 176% と、いずれも高い延命率が得られた。ちなみに 1 つの薬剤でしかも総投与量 1.5 LD<sub>50</sub> で治療した群では生存日数が対照群より短いものも多く、体重減少などからも明らかに毒性が現われている。すなわち、3 剤併用することによつて毒性が軽減し、効果が増強することが認められた。

次に異なつた薬剤を順次用いるリレー療法を行なつたところ、薬剤の組合せ方によつて 170% 以上の延命効果が認められた例が多く、特に MTX+EDX+MC, MTX+CM+EDX, MTX+ED+CM の組合せで投与した薬剤が LD<sub>50</sub>/2 量にもかかわらず 200% 以上の延命率が認められた。そこでこれらの薬剤の組合せで反復治療を行なう、いわゆる cyclic therapy を行なうならばより以上の効果が得られるのではないかと思われる。

#### 結 語

L-1210 治療に於いて 2 剤併用療法は薬量が少ないと特に治療効果の増加は認められなかつたが 3 剤併用療法に於いては薬剤の組合せによつて明らかに治療効果の増加が認められ毒性も低減した。また 3 剤療法に於いては混合するより、順次使用するリレー療法のほうがよい成績が得られた。

〔追加〕 星野 章 (愛知県がんセンター研究所)

併用効果を問題にする場合には薬剤の投与量は重要な factor であり、LD<sub>50</sub> よりその投与量を機械的に算出し投与するよりはまず各薬剤の optimal dose を求めて、それから薬剤の投与量を定めるのが適当ではないかと考える。

〔答〕 梅沢 巖, 前川とせ (北研)

先生の御発言のとおり optimal dose は我々も経験している。今回は毒性との問題があつたため optimal dose よりも LD<sub>50</sub> に重点をおき実験を行なつた。

〔質問〕 豊島 滋 (慶大薬化学研 2 研)

2 剤または 3 剤を併用する時、例えば 1/4 LD<sub>50</sub> の A と 1/4 LD<sub>50</sub> の B を加えて 1/2 LD<sub>50</sub> と表示されている

が、実際に測定すると毒性が上る時も下る時もあると思う。毒性が下り、効果が増加したというような組合せはなかつたか。

【答】 梅沢 巖 (北研)  
実験していない。今後検討してみたいと思う。

### K-26) 癌の各種併用療法に関する臨床的研究

斎藤達雄・大平貞雄・涌井 昭  
横山正和・高橋 弘・檜森 巽  
朝村光雄・小林 泰・野崎久男  
金丸竜之介・吉川順一・菅原一布  
青木 久・姜 健栄・工藤俊雄  
前沢 祥・氏家重紀・春日井貴子  
林 義人・加藤昭彦・菊地九二三  
菅原伸夫・市川恒次  
東北大学抗酸菌病研究所癌化学療法部門

我々は5~6者による多剤併用療法ならびに2~3者併用療法を施行し、比較検討した。

5~6者併用療法については、本学会総会をはじめとして、度々発表した。使用薬剤は Mitomycin C(MMC), 5-Fluorouracil (5-FU), N-N'-Diethylene-N''-ethyl-N''-(1,3,4-thiazol-2-yl) Phosphoramidate (Azetepa), Chromomycin A<sub>3</sub>-hemisuccinate (CHS), Podophylotoxin beta-D-benzylidene-glucoside (SP-G) および Prednisolone (PS) の6者であり、5者併用療法では Azetepa を除いた。本多剤療法施行症例は6者58例、5者31例で胃癌症例が最も多い。有効率は前者67.4%、後者75%で両者共すぐれた成績を示した。前者での MMC 平均投与回数は7.3回、総量44mg、後者のそれは7.9回、47.5mgである。副作用は両者共、白血球減少が最も多く、6者で63.9%、5者で54.8%を占める。下痢はそれぞれ36.2%、19.4%にみられた。

本療法中止の理由は白血球減少が最も多く、本療法の続行を阻む隘路である。

本療法の延命効果は、5者併用における化学療法開始後生存期間が対照に比し延長しているが、決して満足すべき成績ではない。

吉田肉腫移植呑竜ラットに各種制癌剤を投与し、その延命効果を比較検討した成績で、5-FU+Chromomycin A<sub>3</sub> (CHRM) 群に Life span の延長がみられたので、5-FU+CHRM または CHS の2者併用療法について臨床的に検討を加えた。また、昭和41年の本学会総会において、MMC+CHS+PS の3者併用療法の臨床効果について発表し、従来の併用療法に比し、すぐれた成績を

示すことを述べた。それで、今回は MMC+CHRM+PS の3者併用療法についても、改めて検討を加えた。2者併用療法の臨床効果は、5-FU+CHRM 22例の有効率は67%、5-FU+CHS 9例のそれは43%、両者31例の平均有効率は56%で、とくに、5-FU+CHRM の有効率は、前述の6者併用療法のそれに匹敵する成績である。3者併用療法の臨床効果は、MMC+CHRM+PS 15例の有効率は57%、MMC+CHS+PS 23例のそれは54%、両者38例の平均有効率は56%で比較的良好な成績である。

MMC の平均投与回数および平均投与総量は MMC+CHS+PS では13.3回、79.6mg、MMC+CHRM+PS では8.6回、51.6mg で多剤併用療法に比し長期間の投与が可能である。

副作用は5-FU+CHRM または CHS+PS では白血球減少が少なく、食思不振、悪心嘔吐等の副作用が多い。MMC+CHRM または CHS+PS では多剤併用療法ほどではないが白血球減少がみられる。

延命効果は5-FU-CHS、MMC+CHRM+PS において、多少の生存期間の延長がみられたが、十分な成績ではない。

以上、5~6者併用療法および2~3者併用療法の成績について報告したが、両群共、臨床効果ではすぐれた成績をあげながら、癌化学療法の究極の目的である延命効果の点からはまだ充分ではなく、この方面からの再検討が必要である。

### K-27) Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cytosine Arabinoside の3者併用 MFC 療法に関する基礎的研究

星野 章・加藤 武俊  
天羽 弘行・太田 和雄

愛知県がんセンター研究所化学療法部

癌化学療法においてその治療効果を高めるため、各種薬剤の併用療法について L 1210 マウス白血病を用いて基礎的検討を行なった。

体重18~22g の BDF<sub>1</sub> マウス腹腔内に L 1210 白血病細胞100万個を移植し、24時間から隔日10回薬剤を腹腔内に投与し、対照群に対する生存日数の延長率を求め、各薬剤及び併用療法の効果を判定した。

まず Amethopterin (MTX), 6-Mercaptopurine (6-MP), 5-Fluorouracil (5-FU), Mitomycin C (MC), Daunomycin (DM), Vinblastine (VLB), Cytosine Arabinoside (CA) の各薬剤の optimal dose を求めた。すなわち、MTX 3mg/kg, 6MP 40mg/kg, 5FU 25

mg/kg, MC 2 mg/kg, DM 1 mg/kg, VLB 1.5 mg/kg, CA 20 mg/kg であつた。

ついで各薬剤の optimal dose の 1/2 量を組合せて、同時に隔日 10 回投与する併用療法を行ない、それらの効果を単独薬剤の optimal dose 投与の効果と比較した。各種の組合せ 20 組のうち、5 FU+MC, 5 FU+CA, CA+MC, CA+6 MP, CA+DM の 5 組の組合せが相乗効果を示した。その他の組合せの大部分は相加効果を示した。

以上の組合せのうち MC, 5FU, CA の各薬剤は互いに相乗効果を示すことから、これら薬剤の 3 者併用療法にはすぐれた効果が期待できるのではないかと考え、MC+5 FU+CA の 3 者併用療法 (MFC) について検討した。

すなわち CA の optimal dose の 1/2 量 (10 mg/kg) と MC および 5 FU の optimal dose の 1/2 量, 1/4 量, 1/8 量をそれぞれ組合せて同時投与による併用療法を行なつたところ、いずれのスケジュールにおいても強い相乗効果を認めた。

さらに最もすぐれた効果を示す組合せを求めるため、MC, 5 FU, CA の各薬剤の投与量について検討した。すなわち GOLDIN 等 (Cancer Res., 29, 950, 1968) の方法に基づき、各薬剤の optimal dose MC 2 mg/kg, 5 FU 25 mg/kg, CA 20 mg/kg を正三角形の頂点におき、正三角形の中の点から各辺への垂線の長さをもつて組合せ薬剤の量を算出し、常に併用薬剤の総和が単独薬剤の optimal dose に相当するように混合し、単独、2 者併用の効果と比較し、最も強い相乗効果を示す薬剤量の組合せを求めた。

すなわち MC, 5 FU, CA の optimal dose の各々の 1/3 量 (MC 0.67 mg/kg, 5 FU 8.33 mg/kg, CA 6.67 mg/kg) を組合せた併用投与では延命率 522% 以上で、治療マウスの 80% が 60 日以上生存するという、すぐれた相乗効果を示した。次いで MC の 1/2 量 (1 mg/kg), 5 FU の 1/4 量 (6.25 mg/kg), CA の 1/4 量 (5 mg/kg) の組合せ、および MC 1/4 量 (0.5 mg/kg), 5 FU の 1/4 量 (6.25 mg/kg), CA の 1/2 量 (10 mg/kg) の組合せの併用投与では、いずれも延命率 400% 以上で強い相乗効果を示した。

以上の 3 者併用療法は単独投与、さらには 2 者併用療法よりもすぐれている。なお相乗効果発現の機序については今後さらに検討を加えたい。

〔質問〕 斎藤 達雄 (東北大抗酸菌病研)

各種薬剤の optimal dose をきめて行なう方法を興味深く拝聴したが、これらの動物実験における成績を、臨床にどのように移したら良いと考えられるか。

〔答〕 星野 章 (愛知県がんセンター研究

所)

動物腫瘍における optimal dose よりただちに臨床投薬量を定めることは出来ないが相乗効果を示す薬剤の配合比については或る程度臨床的投与量においても平行するのではないかと考えている。

〔質問〕 木村 禧代二 (国立がんセンター病院)

Cytosine arabinoside は相乗効果をいう場に於いて如何なる役割を演ずるか。

〔答〕 星野 章 (愛知県がんセンター)

相乗効果発現の機序については不明な点が多いが CA は DNA 合成の Cytidilate の合成経路を、5 FU は Thymidilate の合成経路を、MC は DNA polymerase または TDP→TTP の経路を阻害することが知られており、いずれも DNA 合成経路の Pyrimidine の合成を強く阻害するので、このような作用が相乗的に DNA 合成阻害に発揮され、相乗効果を示すと考える。相乗効果が得られる薬剤の組合せはあまり作用機序の異なるものよりもやや近い経路を阻害する薬剤がよいのではないかと考えている。

〔質問〕 藤田 浩 (国立がんセンター)

私共は細菌細胞を用いて、5 FU と CA の併用効果では協力作用は得られていない。5 FU が有効で、CA が全く無効の動物腫瘍で同じような相乗効果が現われるか。

〔答〕 星野 章 (愛知県がんセンター研究所)

吉田肉腫は CA に全く無効であるがこの吉田肉腫に MC, 5 FU, CA の 3 者併用療法をそれぞれの最少有効量またはその 2 倍を用いて行なつたところ、相乗効果は認められず、相加的であつた。この点に関しては CA の投与量を増加して検討してみたいと考えている。

## K-28) 制癌剤併用投与の意義並びに形式についての考察

古江 尚・服部隆延・大橋泰彦  
中尾 功・小泉博人・横山 正  
山名卓爾・金 孟和  
癌研内科

(1) 癌研内科で化学療法をうけた 1,011 例の進行癌例中、種々の併用 (Steroid は除く) を行なつた 179 例 (白血病, 悪性リンパ腫などは除く) を中心として、制癌剤併用投与の意義と形式について検討を加えた。併用投与の形式は MMC 2 mg と 5 FU 250 mg 連日静注 51 例、これにさらに CHS 3 mg を加えたもの 75 例、MMC, 5 FU, CHS にさらに Endoxan を 100 mg 加えたもの 16 例、MMC と Endoxan 8 例 (以上すべて静

注), その他 29 例である。

(2) 効果: 他覚的改善(腫瘍の縮小)の割合は, Endoxan, 5 FU, MMC 各単独投与, 各形式の併用投与の間でほとんど差が認められない。ただし併用投与群においては, 消化器癌, 原発病巣, 径 5 cm 以上の大きい病巣に対する効果が, 単独投与群よりもややすぐれている。生存期間(治療開始から死亡まで)は無効群と有効群との間に大きな差があるが, 各薬剤, 各形式の併用投与の間に著差を認めない。強いて言えば Endoxan を加えた併用群の特に無効群においてやや短かい。

1 例あたりの薬剤の平均投与総量は, 各薬剤(Endoxan, 5 FU, MMC)とも, それぞれの単独投与群と比較すると多少低くなるのは当然であるが, いつぼう, 効果発現開始までの平均投与総量は併用によつてもほとんど低下しない。ただ Endoxan を加えることによつて, MMC の必要投与総量が軽度(30 mg から 25 mg に)低下するにすぎない。

(3) 白血球減少: その頻度は Endoxan, MMC 単独, 併用群の間で著差を認めない。白血球減少(3,000)にいたるまでの各薬剤の投与総量は併用によつて低下する(Endoxan は 4,000 mg → 2,500 mg, MMC 50 mg → 41 mg)。特に MMC を中心とした併用に Endoxan を加えることによつて, この値は, いつそう低下するし, また白血球減少の頻度も高くなる。白血球数の経時的低下をみると, MMC 単独, MMC+5 FU, MMC+5 FU+CHS の間に差がないが, MMC に Endoxan を加えた群では, 低下の経過が早い。ただ白血球数回復の曲線は, 各薬剤, 併用の間に全く差がない。

(4) 自覚的副作用: その頻度, 自覚的副作用出現時投与総量は, 各薬剤の単独投与, 各形式の併用投与の間にほとんど差を認めず, 併用によつて自覚的副作用が, 早く, 且つ強くあらわれることはない。

(5)  $\frac{\text{効果出現開始時投与総量}}{\text{投与総量}}$  比が小さいことは,

制癌剤の好ましい 1 つの条件と考えられる。この比は Endoxan, 5 FU, MMC の間にほとんど差がないが, 併用群では Endoxan, 5 FU, MMC のどれをとつても, 当然この比は大きくなる。

(6) 制癌剤併用の本質的意義について結論をのべるにはなお時期尚早であるが, 今後も引き続き充分な検討に値するといえよう。なお併用形式については, わが国では MMC を中心とした投与が主として行なわれているが, これにさらに Alkylating agent である Endoxan を加えることについては, なお慎重な検討がのぞましい。

## K-29) 悪性腫瘍に対する Mitomycin C, 5 FU, Cytosine arabinoside による 3 者併用療法 (MFC) に関する臨床的研究 (第 1 報)

太田 和雄・栗田 宗次  
愛知県がんセンター第 2 内科

L 1210 白血病において, Mitomycin C (MC), 5-Fluorouracil (FU), Cytosine arabinoside (CA) の併用が相乗効果を示した成績から, この 3 者併用を臨床に応用した。方法は MC 0.08 mg/kg (4 mg/50 kg), FU 10 mg/kg (500 mg/50 kg), CA 0.8 mg/kg (40 mg/50 kg) を 20% 20 cc のブドウ糖に同時溶解, 週 2 回静注し, 副作用のない限り 8~10 回投与を目標とした。MFC 療法を行なつた手術不能の末期癌 25 症例の中, 5 回以上投与の 19 症例について検討した結果, 他覚的腫瘍効果は著効 21%, 有効 32%, 自覚の効果は著効 16%, 有効 21%, 他覚自覚総合して著効 21%, 有効 37%, 計 58% になんらかの効果を確認した。癌治療学会判定基準では軽快 53%, 不変 37%, 悪化 10% であつた。いつぼう, 副作用も高頻度にみられ, 特に血液学的副作用が強く血色素値 60% 以下の減少 21%, 白血球数減少 4,000~2,000 37%, 2,000 以下 52% 計 89%, 血小板数減少 10~3 万 21%, 3 万以下 58%, 計 79% であつた。消化器症状として食欲不振強度なもの 16%, 軽度なもの 47%, 計 63%, 悪心嘔吐強度 11%, 軽度 53%, 計 64%, 下痢強度 16%, 軽度 16%, 計 32% であつた。その他, 脱毛 16%, パーキンソン病様症状, 低血圧発作, 色素沈着, 喀血, 皮下溢血各 1 例ずつ認められた。この MFC 療法の腫瘍効果はかなり強いものがあり, 特に注目すべきは高度の大きさと拡がりを持つ末期癌に対しても効果を示すことである。いつぼうにおいては副作用もまた著しく, 殊に血液学的副作用のため長期治療の困難性を示すことである。著るしい腫瘍効果が得られても, 血液学的副作用のため治療中止後, 比較的早期に再発を見た例も少なくない。後述する 2 症例などは, 中途で一休薬或いは投与間隔を延ばすことによつて長期投与を行ない得たことが, こういう良好な効果を得た原因とも考えられる。従がつて現在投与間隔を週 1 回とする方法および各薬剤の半量を用いる方法について検討を行なつている。

症例 1 42 才, 女。子宮癌肺リンパ節転移で, 肺に 7.8×7.1 cm の主腫瘤影を始めとする多数の転移果があり, MFC 計 13 回投与により, 主腫瘤は 2.0×2.0 cm に, 他は消失し, くるみ大の頸部リンパ節消失, 小児頭

大の子宮癌腫瘍は抵抗を触れるのみとなつた。また3回投与後子宮頸部生検により著しい腫瘍細胞の崩壊をみ、7回投与後の生検では腫瘍は消失していた。副作用として投与時時々食欲不振、悪心嘔吐をみた。またパーキンソン病様症状が出た。また白血球、血小板数の著しい減少のため13回で投与を中止した。

症例2 43才、男。後腹膜未分化肉腫で右腹部に巨大な腫瘍と腹水を認め、MFCにより腹水消失し、腫瘍はほとんど消失、一般状態は極めて良好となつた。特に注目すべきは骨髄、末梢血中に出現していた肉腫細胞が3回投与以後は消失したことである。現在2週に1回の維持投与で合計16回投与を行なつた。副作用は3回投与後強い食欲不振、悪心、嘔吐、下痢をみた。休養後再治療時には副作用はみなかつた。また白血球、血小板減少もみられなかつた。

〔質問〕 木村 郁郎 (岡大平木内科)

3者併用療法における造血障害について、その回復までの期間をそれぞれの単独投与の場合と比較されておられたら、御教え下さい。

〔答〕 太田 和雄 (愛知県がんセンター)

MFC療法による白血球、血小板数の減少はその頻度も程度もはげしいものであり、中止後は自然に回復するがその程度は単独薬剤にくらべて悪いと思う。投与量、投与間隔を検討する必要がある、検討中である。

〔質問〕 齊藤 達雄 (東北大抗酸菌病研)

MFC併用療法は、先生がこれまで行なわれたMETT併用療法にくらべて優れたものと考えられるか。

〔答〕 太田 和雄 (愛知県がんセンター)

MFC療法の腫瘍効果はMETT療法にくらべて確かに強いと思う。殊に相当の大きさや拡がりをもつ進展癌にも効果を期待し得る場合がある。しかし副作用も強いので今後投与量、投与間隔を検討することにより希望のもてる併用療法となると考えている。

〔追加〕 MMC大量衝撃療法及び5FU長期併用例について

坪井重雄・梶原哲郎・鎌田哲郎 (東京女子医大第二病院外科)

癌の化学療法においては臨床効果はもちろんのこと、延命、特にいわゆる末期癌の延命効果を得ることはなかなか困難である。我々は既に第14回本学会で発表したとおり、速効性制癌剤MMC 1 mg/kg 大量衝撃療法により臨床症状の寛解を得た例に作用機序の異なる代謝拮抗性制癌剤5FUを長期に涉り併用し、著明な延命効果を得ているので追加したい。施行症例は殆んどが胃癌を主に消化器癌であり、その他乳癌、子宮癌、肺癌等手術不能末期癌である。これら症例を初期のMMC大量衝

撃療法単独群をA群とし、次いで同種骨髄移植併用例をB群、最近のMMC衝撃療法、同種骨髄移植、5FU併用例をC群とし、さらに高度の動脈硬化、心筋障害、黄疸等、MMC衝撃療法の適応外と考えられMMC間歇大量、5FU併用、または5FU単独施行したものをD群とした。各群についてその延命効果を比較してみると、A、B群に比し明らかにC、D群、特にC群における延命効果は著明で2年4カ月に及ぶ末期胃癌例も経験している。以下症例について述べたい。症例:38 Lj・女性。S 43, 4, 子宮癌、骨盤、直腸、肺転移、癌性腹膜炎にて手術不能と診断され、当科にてMMC大量衝撃療法、及び同種骨髄移植施行。腰痛、腹水等著明な自覚所見の改善をみ、4週後退院。以後、外来にて5FU 500 mg ×2/週を長期に併用、その間MMC 10 mg/2週を適宜追加、各々総量30,000 mg, 132 mgに達し、1年後の現在元気に通院中である。なお、X-Pにも著明な肺転移像の改善を認めた。以上、MMC大量衝撃療法、及び長期5FU併用に関する我々の症例について追加した。

### K-30) 5FU と各種抗癌剤との併用効果に関する実験的研究

藤田 浩・中山 昇・沢部孝昭  
内田 恒代・青木光子・土田裕子  
木村 藤代二

国立がんセンター・臨床検査部、細菌、内科

臨床に於ける多剤併用療法に用いられる抗癌剤の組合せを合理的に実施するための根拠に関しては担癌動物の生存率の延長を中心として実験が成されているが、なお不明の点が少なくない。

演者らは今回は細胞を用いその抗菌性の増強或いは減弱を指標として、5FUと各種抗癌剤との間の協力或いは拮抗作用を検討した。

用いた細菌は黄色ブドウ菌、八連球菌、枯草菌、大腸菌、肺炎肝菌、緑膿菌の6種、12株である。

5FUとそれぞれ組合せ用いた薬剤はMMC, Bleomycin, Daunomycin, Actinomycin D, Toyomycin, Cytosine arabinoside, 6MPである。

実験方法は通常の抗菌性抗生物質の協同作用を検討する際に採られる方法に従った。すなわち、単剤及び合剤についてMICの測定、両剤を2倍階段稀釈し各種組合せた寒天培地上の菌の発育状況、増殖曲線、発育阻止帯の拡大或いは縮小等を観察した。

結果:

1) 5FUとMMC, 5FUとBleomycinとの組合せでは大部分の細菌に対して著明な協力作用を示すことが

判明した。すなわち単独よりも合剤に於ける MIC の低下、各種濃度組合せ培地上での菌の発育状況から、⊖の部分の⊕の領域への階段状の喰い込み、増殖曲線に於ける  $1/2+1/2$  合剤の増殖率の低下、カップ法で、両剤の境界線にみられる発育阻止帯の拡大、融合等の所見から 5FU と MMC, 5FU と Bleomycin の協用は相乗作用と考えられる。

2) 5FU+Daunomycin の組合せでは 2,3 の細菌でかなり著明な協力作用でみられたが、その程度は 1) に比しかなり弱く、軽度の相乗作用、或いは相加作用を示すにとどまった。

3) 5FU と Actinomycin D, 5FU と Toyomycin の組合せでは併用効果はさらに弱く、主として相加作用の程度であり、2,3 の細菌では相加作用も認められなかった。

4) 5FU+Cytosine arabinoside, 5FU+6MP の組合せでは協力作用は全く認められず、一部の細菌で、増殖曲線の上昇、発育阻止円の縮小、組合せ培地での⊕の領域の喰い込み等から、軽度ながら拮抗現象を呈することが判明した。

### K-31) 癌の多剤併用療法

線維芽細胞抑制剤に対する併用制癌剤の量的検討

木村郁郎・守谷欣明・大野泰亮  
西崎良知・白井孝一・高田宏美  
国政郁哉

岡山大学平木内科

線維芽細胞抑制剤 Chloroquine あるいは Chloroquine と各種制癌剤の併用による悪性腫瘍の治療効果に関しては、すでに本学会において報告した。その後 Chloroquine に加えて Phytanadione 及び Prednisolone を基礎投与剤とし、それに各種制癌剤を組合せた 4 者併用療法を行ないかなりの好成績を得ている。現在ではさらに Mitomycin C(以下, MMC)+5-FU, MMC+Bleomycin-あるいは 5-FU+Bleomycin を前述の基礎投与剤に加えた 5 者併用療法を検討中であり、動物実験では併用効果が認められつつある。

今回は併用制癌剤として MMC を使用した例を選び MMC の投与量、投与方法による治療効果あるいは宿主に及ぼす影響について検討を加えた。MMC の投与方法として 2mg/日を 2 週間の間隔で 5 日間連続投与した群(以下, 少量併用群)と 1 回 20mg を 2 週間に 1 回あるいは 10mg 週 1 回投与群(以下, 大量併用群)の 2 群がある。少量併用群の内訳は肺癌 5, 胃癌 4, 肝癌 2,

原発不明の後腹膜腫瘍 1, 計 12 例であり、大量併用群は胃癌 5 例(2 例は癌性腹膜炎を併発)、肺癌, 甲状腺癌, 骨肉腫肺転移, 原発不明単純癌の頸椎及び頸部リンパ腺転移各 1 例の計 9 例であるが、少量併用群の平均投与期間は 3.2 カ月で、投与総量の平均は 44mg であつた。いつぼう、大量投与群の平均投与期間は 2.9 カ月、投与総量は平均 65mg であり、従がつてほぼ同一期間に後者は 1.5 倍量の MMC が投与されている。療化学療法効果判定委員会試案に従つた効果判定を行なうと少量併用群は軽快 3, 不変 6, 悪化 3 であり、いつぼう大量併用群では軽快 4, 不変 3, 悪化 2 と有効率は後者がより高いようである。少量併用群の肺癌の 1 例、大量併用群の胃癌の 2 例はそれぞれ 15 カ月, 14 カ月, 10 カ月コントロール中であり、投与総量及び投与期間と治療効果は並行するようと思われる。

いつぼう、両投与法の宿主に与える影響を見ると白血球減少(3,000 以下)は少量併用群では 12 例中 1 例、大量投与群では 9 例中 4 例に見られ前者ではほとんどの例が 2 週の休業で旧値に復するが後者では回復に 1~1.5 カ月を要し、その中の 1 例は急激な Pancytopenia を来し病像の悪化を招来した。Hb 量, 体重, 血清アルブミン量に関しては特に両群に差は認められない。血清鉄は少量併用群では効果の発現と共に上昇するようであるが、大量併用群では貧血を来すと共に血清鉄の高度上昇を見、強い骨髄障害を思わす症例が 2 例経験された。また血清シアル酸の変動は両群共に軽快例では低下して来るが、大量投与群では投与開始後、一時期急な上昇を来すものがあり、腫瘍崩壊物が肝に対して糖蛋白合成を促進させると考えると興味深い。

MMC を前述の基礎投与剤と併用することにより比較的少量で効果が期待でき、副作用の発現率も低いようである。従がつて開始療法としては有効率の高い大量併用を行ない、効果を得た場合は維持療法として、あるいはまた全身状態が悪く大量併用が望ましくない場合などに少量併用の意義があると思われる。

### K-32) 制癌剤の効果増強及び副作用防止に対する研究

梶原哲郎・坪井重雄・鎌田哲郎  
丸野敏次郎・国吉昇

東京女子医大附属第二病院外科

制癌剤の副作用、特に骨髄障害は制癌剤の投与量、投与期間、投与間隔に著るしい影響を与え投与量の減少、投与期間の短縮、投与間隔の延長をもたらす宿主を死に到

らせるため、出来るだけ早く骨髄の障碍を防ぎ、再生を意図しなければならぬ。我々はマイトマイシンC大量衝撃療法施行後、骨髄移植を併用してその副作用を最少限にして来たが、今回はチトクロームC製剤の内服薬を投与することにより骨髄細胞の増生を促進させ、骨髄細胞減弱防止に効果を認めたので報告した。さらにマイトマイシンCの効果を増強させるためデキストラン硫酸を併用してその効果と生体の線溶系に及ぼす影響を検討してみた。

#### 1) チトクロームC製剤内服薬の効果判定

マイトマイシンC大量衝撃療法を施行し骨髄移植を行なった末期癌患者 40 例中 20 例を対象群とした。本法施行後チトクロームC錠, 6~9錠を投与した 10 例を第2群として1週毎に赤血球, 白血球, 栓球, 網状球, 出血, 凝固時間を測定して比較検討した。第3群は 5FU 500 mg/週 2回投与を本法施行後長期に行なっている症例にチトクロームC錠を投与して, 投与前2ヵ月と投与後4ヵ月の検査結果を比較検討した。骨髄像の変化と平行して出現する網状球の変化は対象第1群では本法施行第1, 2週で減少, 第3週で回復し, 第4, 5週で投与前にもどる。第2群も同様の傾向を示すが第3週の回復が早く, 第4, 5週で高い値を示す。第3群では内服薬投与前では網状球の値は低く投与後から高い値を示す。白血球の変動では第1群, 第2群とも網状球と同様の变化を示すが両群に有意の差は認めない。第3群では 5FU 長期投与により白血球の減少傾向が見えるがチトクロームC錠の投与により増加し4ヵ月経過しても減少の傾向が見えない。栓球の変動は白血球と同様である。赤血球, 出血, 凝固時間の変動は制癌剤の投与で著明な変動は認めない。以上, チトクロームC錠の投与により第2, 3群における網状球の増加, 第3群における白血球, 栓球の増加が著明であり, チトクロームC錠による骨髄細胞の賦活が認められた。

#### 2) 制癌剤に併用したデキストラン硫酸の効果

制癌剤の効果を増強させる目的で, デキストラン硫酸を併用してその効果を検討した。未だ症例も少なく, 経過も短いので効果を判定するのは後日にして, 今回は線溶系の変動を測定した。マイトマイシンC大量衝撃療法ではデキストラン硫酸の 1,500 mg 点滴, 5FU 長期投与例では内服錠 1,350 mg の連日投与を行なつて, Fibrinogen 量, Euglobulin 溶解時間, Fibrin 平板法, Fibrin 平板加熱法等で線溶系の値を測定した。その結果, デキストラン硫酸および制癌剤併用により線溶酵素活性値の上昇が認められている。この結果が悪性腫瘍治療の上でいかに効果をあらわすかは今後とも慎重に検討して行きたいと考える。

〔追加〕 坪井重雄(東京女医大第2病院外科)

我々は制癌剤の効果向上のために, 宿主側を賦活させる方法, すなわち制癌剤以外の賦活するであろう各種薬剤を label して行く方向に研究を進めて行きたいと考えている。

〔質問〕 伊藤健次郎(千大一外)

(1) チトクロームCの内服を用いられたが本剤の腸管吸収に関してどうお考えか。

(2) チトクロームCの注射薬を制癌剤に併用された経験があるか。

〔答〕 梶原哲郎(東京女子医大第2病院外科)

チトクロームC錠剤の腸管吸収は認められている。チトクロームCの注射の制癌剤に対する副作用防止に対する効果は既に多くの報告があり認められている。今回特にチトクロームCの内服薬を取りあげたのは外来でマイトマイシンC大量衝撃療法施行後 5FU 500 mg/週 2回の間隔投与を行なっている症例は, 注射が施行できないため内服錠にて投与し, その効果を認めている。

### K-33) 抗癌性抗生剤連用とアレルギー

岩森 茂・永田信雄・浜田克裕  
浜井雄一郎・丸山寛二

広島大原医研外科

一般に癌進展に応じ広義の抗体産生能が低下し或いは抗原抗体反応が, なんらかの機作で抑制されることは移植同種皮膚生着の事実や末期癌患者にて検討された「ツ」反応が漸次陰性化して行く事実から納得される。

このような担癌体に制癌剤が連用される場合, 制癌剤自体の免疫抑制作用も併せ考えその allergy 誘発の危惧はないように思える。しかしながら以下の4症例はたんに制癌剤の副作用として見逃しがたい点があり検討して頂きたい。

症例 1 60才, 女。胃全別術後 40 mg の MMC が静注投与され, 約 70 日後, MMC 錠 1日 4 mg 経口投与を始めたところ2日目に, なんら他に誘因なく, 突然顔面, 頸部の熱感と, 蕁麻疹様発疹, 軽度の黄疽が生じ頑固に持続した。皮膚科受診にて薬剤過敏症の一型であることが判つた。

症例 2 51才, 女。アレルギーの既往はない。右再発性耳下腺癌に対し Co<sup>60</sup>, Bleomycin 療法が行なわれた。BMC 155 mg 投与, 1ヵ月半後, さらに 195 mg 追加, この時点に於いて色素沈着, 手指舌炎シビレ感があつたが軽度であつた。約3ヵ月後第3回目のクールを企画し BMC 15 mg 投与したところ, 注射直後から過去

にみられなかつた著明な顔面の浮腫とシビレ感、顔面神経麻痺が突然した。これは BMC allergy と云い難いが Drug に対する idiosyncrasy の増強と云えないだろうか。

症例 3 38 才、女。神経質な患者である。両鼠径部淋巴腺転移(原発不明)に対し BMC 30 mg 週 1 回投与を開始したところ、回を重ねるに従つて BMC 静注にもとずく副作用が増強し、第 5 回注射時に著明な心動抑制、Cyanose、悪感戦慄を伴う重篤な Shock 症状が突然した。本例も drug idiosyncrasy の短期間内に増強して来たものと考えたい。

症例 4 43 才、女。allergy 体質ではない。虫卵も証明されていない。姑息的胃切除術が施され、術後 MMC 54 mg 腔腹内投与、1 カ月後 14 mg 静注投与された。さらに 2 カ月後吻合部再発の疑いで、再入院し MMC 30 mg が腹腔内に投与されたが、ileus 症状が発症し、癌性腹膜炎として試験的開腹術を行なつたところ、空腸の spontaneous perforation による汎発性腹膜炎であることが判つた。すなわち小指頭大円形壊死穿孔部が 1 カ所にみられ、その他腸管に全く病変なく、あたかも allergy 起原を思わせた。しかし組織像では変性像強く Crohn 氏病等を思わせる所見は認めなかつた。小腸の特発性穿孔の大半は原因不明の場合が多く、本例も同様のことが云えるが MMC 治療再開後、速かに発症したと思われる点、なんらかの因果性を求めることも不可能ではない。

以上 4 症例はいずれも薬剤連用にもとづく或いは薬剤の再投与時に発症する定型的な薬剤過敏症、すなわち免疫学的機序が加わつて発生すると考えられる Drug allergy ないし hypersensitivity と決めつけ難いことは充分承知しておる。しかしながら薬物過敏症発生要因から検討してみると、BMC 投与例の場合、薬剤自体の作用とも考えられるが、MMC 投与例の場合、患者自体の MMC に対するアレルギーの獲得も否定できない。すなわち既往に同種薬剤が投与され、一定期間後発症しており、かつ薬剤本来の薬剤作用と無関係である点、アレルギーと疑うことができる。もちろん BMC の場合のように、患者が普通量に敏感に反応し、より著明な副作用を表わす idiosyncrasy をも広義の範疇に入れて、以上 4 症例から吾々は抗癌性抗生剤連用と薬物過敏症発生の可能性と言う問題をとり上げてみた。その確認には今後こういう症例が再び経験された場合、仮説の上になつての諸検査が必要と思われる。

### K-34) 制癌剤 Vinblastine sulfate の作用機序と副作用防止に関する検討

藤本 茂・綿貫 重雄・伊藤健次郎  
今留 淳・渡辺 顛・榎本勝之  
前島 清・大河原邦夫・斎藤 滉  
朱 明仁・野村泰将・足立倫康  
千葉大学医学部綿貫外科

夾竹桃科植物 *Vinca rosea* Linn. から抽出される多くの Alkaloid 中抗腫瘍性を持つ Vinblastine sulfate の作用機序と副作用について検討した。

*In vivo* の実験……Donryu 雄性白鼠の腹腔内に腹水肝癌 AH 130 を移植して 6 日目に Vinblastine 1.0 mg/kg を腹腔内に投与した後の Arrested metaphase の消長は、投与後 12 時間まではほぼ直線的に増加するが最高値は投与後 14~18 時間くらいであつた。次に本剤の体外排泄と体内での代謝変換の因子を除外するため、

*In vitro* の実験……を行なつた。腹腔内移植 5~6 日目の腹水肝癌 AH 130 を EAGLE's MEM+20% Calf serum による静置培養 (pH 7.2~7.4, 37°C) を行ない、本剤 0.01, 0.05, 0.1, 1.0  $\mu$ g/ml 添加後の経時的变化を追及した。AH 130 のこの実験での Doubling time は 30 時間前後であつた。本剤添加後は最低濃度に於いても AH 130 細胞の増殖は全く見られず、また経時的の Arrested metaphase の増加率は添加 24 時間後ではほぼ直線的に増加し、最高値は添加 30 時間後では約 50% の Mitotic rate を示した。これは本剤の作用が一部は reversible であることを示している。

次に胃癌症例に対して本剤 4.5~24 mg (平均 16 mg) 静注後の経時的の骨髄細胞の変化は赤血球系細胞が 18 時間前後、顆粒球系細胞が 24 時間前後で Arrested metaphase が最高となり、以後漸減した。Arrested metaphase rate は顆粒球系細胞のほうが赤血球系細胞の 1/5~1/10 であつた。また、顆粒球系細胞 metaphase rate とその後の白血球減少は消長を共にしているので術直前の metaphase rate よりその後の白血球減少を確実に予測し得た。

本剤の副作用は、白血球減少、嘔気 (これは注射時に一時的に現われる)、食思不振、指趾の Paresthesia、Parasympatholytic effect (便秘、口内乾燥感等々)、口内炎、脱毛、発熱等々であり、特に白血球減少は静脈内投与 14 症例全例に発来し、その減少率も約 55% に及んだ。いつぼう、本剤は TCA cycle から Krebs の Ornithine Urea cycle への代謝経路を阻害することによりその抗腫瘍性を発揮すると言われており、そのため

この経路にあたる物質の投与でその抗腫瘍性と副作用を低下させることが可能である。動脈内に本剤を投与した11症例では投与1~2時間後から Antidote と考えられる Glutamic acid, Aspartic acid, Ornithine を点滴静注することにより抗腫瘍性を失わずに、副作用のみを防止することに成功した。すなわち白血球減少は1例にも認められず、Parasympatholytic effect と指趾の Paresthesia も認められなかつた。これらから本剤を動脈内に投与し次いで静脈内に Antidote を投与すれば、局所のみ抗腫瘍効果を発揮し全身の副作用を防止することが可能であり、この両者の投与間隔の検討により本剤の効果をいつそう高めることが可能と思われる。

〔質問〕 伊藤健次郎 (千大一外)

Vinblastine に対する antidote の用い方を臨床的に説明していただきたい。

〔答〕 藤本 茂 (千大綿貫外科)

Antidotes としては

- a) Glutamic acid (0.5%) を 100~200 cc
- b) Ornithine
- c) Aspartic acid } (5%) を 40~100 cc

普通は点滴静注する。

### K-35) 抗体産生におよぼす制癌剤の影響

弥生恵司・森 武 貞・伊藤英太郎

東 弘・陣内伝之助

大阪大学陣内外科

制癌剤には本来の制癌作用のほかに抗体産生抑制作用を示すものがあり、制癌剤の投与にさいしては腫瘍・宿主相関への影響を充分に考慮しなければならない。

私たちは臨床的立場からもつともポピュラーな制癌剤の1つである mitomycin C(MMC) と、免疫抑制作用がよく知られているアルキル化剤の中から thio-TEPA を選び、その抗体産生抑制効果を比較しながら、正常動物と担癌動物のそれぞれについて詳細に検討した。

〔方法〕 実験動物には ddO マウスを用い、担癌群には EHRlich 腹水癌(EATC)の10<sup>7</sup>を皮下移植した。抗原としては、結晶細菌アミラーゼを用い、FREUND'S incomplete adjuvant とともに腹腔内に注射、1回注射後20日(担癌では14日)において第2回注射を行なった。抗体価は、岡田・浜岡らの方法に準じて測定を行ない、被検血清を標準アミラーゼ液と incubate したときのアミラーゼ活性の減少を測定することにより、きわめて鋭敏に知りえた。

1実験群には、15~20匹のマウスを用い、1血清の抗体価は、3つの異なる稀釈について測定して確認した。

〔結果〕 正常動物の場合

1次免疫の前日まで MMC 2 mcg/g 6日間、または、thio-TEPA 6 mcg/g 6日間連日注射した各群および、1次免疫の直後より MMC 1 mcg/g または thio-TEPA 3 mcg/g を10日間連日注射した各群の secondary response は、生食水を注射した対照群より高値を示し、priming にたいする制癌剤のむしろ促進的効果を示唆する結果をえた。

1次免疫直後から MMC 2 mcg/g または thio-TEPA 6 mcg/g を6日間連続して投与すると、thio-TEPA 群では著明な secondary response の低下がみられたのに反し、MMC 群では依然として対照群より高い抗体価を示した。この実験では、両群にそれぞれ70%、50%の死亡例があり、MMC では、致死量に近い薬剤量でも、priming を抑制しないといえる。

2次免疫の前後にわたり、MMC 2 mcg/g または thio-TEPA 6 mcg/g を6日間投与すると、両群ともに、secondary response の発現が遅れ、薬剤投与中および投与後少なくとも3日間にわたる lag phase が認められた。この結果は、薬剤の作用機序に関連して興味深い。この抑制は、MMC 群および thio-TEPA 群いずれにおいても一時的かつ可逆的であり、以後の抗体価は、むしろ対照より高値であつた。

担癌動物の場合

EATC 皮下移植後7日目に1次免疫、21日目に2次免疫をした群の抗体産生能は、正常動物の対照群に比して低下がみられるが、担癌動物に1次免疫直後から thio-TEPA 6 mcg/g を4日間連日投与すると、この場合 thio-TEPA は腫瘍に対して著明な効果を示さなかつたのであるが、その secondary response は、担癌非投与群よりやや抑制をうけていることが認められた。

以上のような制癌剤による抗体産生能の変動の機序については、今後なお、検討していきたいと考えている。

〔討論〕 服部隆延 (癌研内科)

抗体産生能を論ずる場合、1種類の抗原抗体反応のみから推論するのは早計である。血清抗体、細胞抗体の各種の反応から論ずべきである。我々の成績では各種の抗癌剤が担癌剤の抗体産生能を抑制することをみている。

〔追加〕 森 武 貞 (阪大陣内外科)

細胞性抗体への影響は現在実験の準備をすすめている段階であり、今回は液性抗体への影響をまず報告した。われわれの用いたアミラーゼを抗原とする方法は抗体価を酵素活性として捉えるためきわめて鋭敏であり、得られたデータの信用度が高いものである。

## R 1~22 リファマイシン AMP

R-1) 新しいリファマイシン誘導体  
“Rifampicin”に関する細菌学的研  
究(第3報)

(誌上発表)

中沢昭三・目方 勇・石山正光  
大槻雅子・木村圭子・須田武雄  
仙波久美子・松本健介  
京都薬科大学微生物学教室

Rifampicin の抗菌スペクトラム, 臨床分離株に対する感受性, 交叉耐性, 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響, 抗菌作用の型式, 耐性獲得, マウス実験的感染症に対する治療実験などについては昨年秋の第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会ならびに第 16 回同学会中日本支部総会に於いてそれぞれ続報し, 新しいタイプの抗生物質である本物質が既知薬剤と交叉耐性を示さず, そしてとくにグラム陽性菌群に対して *in vitro*, *in vivo* に於いてひじょうに有効であることを認めた。さらに本物質がその特性として強い殺菌的作用を有し, また自然耐性細胞の出現などの 2, 3 重要な知見についても報告したが, 今回はその後得られた知見について追加報告する。

R-2) Rifampicin に関する薬理学的研  
究(第1報)急性毒性と一般薬理作用

(誌上発表)

中塚正行・荒谷春恵  
大西黎子・河野静子  
広島大学医学部薬理学

1) dd 系雄性マウスに対する LD<sub>50</sub> は, 563 mg/kg (i. p.) および 777 mg/kg (p. o.) であった。  
2) Urethane 麻醉家兎の呼吸・血圧に対し, RP 20 mg/kg で血圧は下降 (14~18 mmHg) し, 呼吸はほとんど影響されなかつた。上記の血圧下降作用は, At. (1 mg/kg) の前処置により消失した。摘出ガマ心臓およびモルモット心房に対し, いずれもその自動運動に影響を与えない。しかし, 家兎耳殻血管灌流量を RP 10<sup>-4</sup> 以上で増加し, 血管拡張の傾向をみとめた。

摘出家兎およびモルモット腸管に対し, いずれも RP 2×10<sup>-4</sup> でその自動運動および筋緊張を亢進した。上記亢進作用は At. (10<sup>-5</sup>) により消失した。

次に, RP 1 mg/kg を家兎大槽内に注入した際, 呼吸促進および血圧上昇に伴って比較的著明な痙攣がみと

められた。上記の痙攣は, Penicillin-G に比較すると軽度であった。

以上のとおり, RP は中等量で循環機能抑制作用および cholinergic な作用をしめすものと考えられる。

R-3) Rifampicin に関する薬理学的研  
究(第2報)体内分布

(誌上発表)

中塚正行・荒谷春恵  
河野静子・平川三洋  
広島大学医学部薬理学

Rifampicin の体内分布を生物学的測定法により検討し, つぎの結果を得た。

1) マウスに 100 mg/kg を皮下注射した際, 血中濃度は 30 分~1 時間を Peak とし, 漸減する。各臓器内濃度は血中濃度よりもひくく, Peak は遅れていた。

いつぼう, 肝臓内濃度は血清内濃度が低下する時期にも比較的高値をしめし, 持続性であることがうかがわれた。

2) 胎仔内移行率はマウスでは 14.47% (胎仔/母体血清) およびラットでは 19.78% (胎仔血清/母体血清) であった。

3) 限外濾過法により, 血清蛋白および肝 microsome との結合率はほぼ 90% であり, そのほぼ半量に活性がみられた。

4) Chloroform に対する分配係数は pH 6.0 で 24.58 で脂溶性である。

R-4) Rifampicin の基礎および臨床検  
討

(誌上発表)

真下啓明・加藤康道・斎藤 玲  
桜庭喬匠・松本義孝・田中一志  
松井克彦・矢島 戢  
北海道大学医学部第二内科  
富沢 磨 須 美

札幌北辰病院

Rifampicin の誘導体である Rifampicin について以下の点を検討したので報告する。

- 1) 黄色ブドウ球菌および大腸菌に対する抗菌力。
- 2) ヒトに 300 mg 経口投与時の血中濃度および尿中排泄。
- 3) イヌに静注および十二指腸内投与時の血中濃度と

尿中排泄および胆汁中濃度，およびこれから求めた血中半減時間，各クリアランス値。

- 4) ラットに筋注時の組織内濃度およびイヌに静注時の組織内濃度。
- 5) ウシ血清蛋白に対する結合率。
- 6) 臨床例。

## R-5) Rifampicin AMP (Rifampicin) に関する研究

(誌上発表)

北本 治・深谷一太・友利玄一  
東大医科研内科

新抗生剤 Rifampicin について，2,3 の検討を行なったのでその成績を報告する。

黄色ブドウ球菌 37 株の MIC 値を，化学療法学会標準法に準じて測定すると，大多数は 0.006~0.025 mcg/ml のきわめてすぐれた値を示したが，中に 1.6~6.3 mcg/ml と感受性の鈍い株が約 10% 程度にみとめられた。測定時中間の濃度で発育せず，skip を示し，高濃度のところで発育をみとめる現象がときに観察された。各種グラム陰性桿菌の MIC 値は *E. coli* で 6.3~25，*Klebsiella* で 25~>100，*Enterobacter* で 25~100，*Proteus mirabilis* で 6.3~12.5，*Proteus vulgaris* で 25，*Pseudomonas* では 25~>100 mcg/ml に分布した。

黄色ブドウ球菌：グラム陰性桿菌において液体培地による静菌的 MIC 値観察後に平板に塗抹して菌発育の有無をみると，殺菌的 MIC 値との間に試験管 3~>6 本の開きがみとめられた。

209 P を用いる重層法により標準曲線を作製し液体濃度の測定を行なった。血清を希釈液として用いても，緩衝液を用いたときとあまり差はないようであった。pH の影響も小であった。

家兎 2 羽に 20 mg/kg 経口投与後の血中濃度は 3~4 時間後に peak 値があり，0.55 mcg/ml を示した。平均 half-life は 4.3 時間と長かった。

モルモットに 80 mg/kg 経口投与時の胆汁中濃度は 100~200 mcg/ml，尿中濃度も 80 mcg/ml に達し，血中濃度の 100~200 倍を示した。臓器内濃度は腎・肺・肝・脾の順を示し，すべて血中濃度の 10 倍程度の高濃度を示した。

モルモットの各臓器ホモジネートとの混合処理による力価の減少を残存率で，計算値と比較すると，肝では 0.1% 以下，肺 35%，腎 9%，脾 17.5% となり著しい低下をみとめた。

臨床使用例として 71 歳女子腎盂腎炎に 1 日 1.2 g 分 4 投与により， $10^6$ /ml の *E. coli* が消失し，有効と判定された。尿の着色を除き副作用はみとめられなかった。本例で 24 時間蓄尿による尿中濃度は 120~310 mcg/ml，回収率は 15.6~22.9% に達した。なお血中濃度は 14.5 mcg/ml，便中濃度は 45~370 mcg/g を示した。

## R-6) Rifampicin にかんする研究

(誌上発表)

上田 泰・松本文夫・中村 昇  
斎藤 篤・野田一雄・大森雅久  
古屋千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

Rifampicin について以下の諸検討を行なったので報告する。

- 1) 病巣由来 Coagulase 陽性球菌，大腸菌，肺炎桿菌，変形菌などに対する感受性
- 2) 吸収，排泄
- 3) 臓器内濃度
- 4) 臨床成績

## R-7) 内科領域における Rifampicin の 使用経験

(誌上発表)

勝 正孝・藤森一平・小川順一  
伊藤周治・島田佐仲  
川崎市立病院内科

Rifampicin (以下，RFP と略) は Rifamycin SV を経て開発された抗生剤で，広域スペクトルを有すると言われる。今回我々は日本抗生物質学術協議会から本剤の供与を受け，内科領域の各種感染症に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

- 1) 各種検出菌 53 株の MIC

緑膿菌 8 株，*Cloaca* 1 株，*Klebsiella* 1 株，大腸菌 17 株，サルモネラ 6 株，赤痢菌 10 株，ブドウ球菌 10 株の MIC を平板希釈法により測定した。培地はハートインフュージョン，pH 7.2 接種菌量  $10^7$  である。緑膿菌，*Cloaca*，*Klebsiella* は全て 12.5~25.0 mcg/ml，大腸菌では 6.25~25 mcg/ml，サルモネラは 12.5~25 mcg/ml，赤痢菌は 3.12~12.5 mcg/ml の MIC を示し，グラム陰性桿菌に対する抗菌力は他剤に比して特に優れた MIC を示す結果は得られていない。ブドウ球菌 10 株は全株が 0.2 mcg/ml 以下の MIC を示し，極めて優れた抗菌力を示した。

## 2) 一般感染症に対する効果

気管支炎、腺窩性アンギーナ、ブ菌性腸炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、胆嚢炎、頸部リンパ腺結核など36例の一般感染症に本剤を使用した。投与量は1日600～900mgを3～4回に分服させ、投与日数は4～14日である。その結果、有効29例、無効7例で有効率は80.6%であった。特にブ菌性腸炎には顕著な効果を認め、投与翌日には解熱し、2日後には下痢その他の自覚症状は全く軽快した。また急性腎盂腎炎にも良い成績を得たが、基礎疾患を有する慢性腎盂腎炎には他の抗生剤と同様に投与中止後再び排菌を認め、無効と判定した。

## 3) 細菌性赤痢に対する効果

Sonne菌、F36、F2aによる赤痢菌保菌者12例に本剤を投与した。投与量は1日600mgを5日間投与した。大部分が病後保菌者であるため、解熱効果、下痢回復効果などは検討し得なかつたが、排菌停止効果は良好であった。しかし12例中2例に再排菌を認めている。

なお副作用について肝機能、BUN、NPNなどを投与前と投与後を比較したが特に異常な副作用を認めないが、本剤服用後尿の赤色化が強く、この点改善が望ましい。

以上の成績からRFPは内科領域の各種感染症に対して有効なことを知つたが、各種検出菌のMICから考慮すると、ブドウ球菌に対する抗菌力が極めて優れており、僅か1例であるがブ菌性腸性に著効を示したことから、今後ブ菌感染症の治療剤として期待し得ると考える。また今回の症例は比較的軽症なものが含まれているので、今後引き続き症例を重ねて臨床効果を検討の予定である。

## R-8) Rifampicin の基礎的ならびに臨床的研究

(誌上发表)

木下康民・山作房之輔・土田 亮  
鈴木啓元・武田 元・渡部 信  
北原克之・薄田 芳丸

新潟大学第二内科

貝 沼 知 男

新潟労災病院内科

1. 抗菌力試験：日本化学療法学会規準による抗菌力試験の結果、*Staphylococcus aureus* 19株のMICは0.006 mcg/ml 16株、0.013 mcg/ml 3株、*Staphylococcus epidermidis* 7株のMICは0.006 mcg/ml 5株、0.013 mcg/ml 2株で、ブドウ球菌に極めて強い抗菌力を認めた。各種 Gram 陰性桿菌 66株のMICは12.5～50 mcg/ml のものが55株で大多数を占めた。*Pseudo-*

*monas* 3株は全て25 mcg/mlの本菌としては比較的低濃度で発育阻止された。標準菌に対するMICは *Staph. aureus* 209 P 0.006 mcg/ml, *E. coli* NIHJ 12.5 mcg/ml であつた。

2. 吸収・排泄：*B. subtilis* PCI 219株を検定菌とし、培地、検体のpHは7.8に補正して薄層Cup法により、300mg内服時の血中・尿中濃度を測定した。血中濃度測定時のstandardは血清を用いた。腎・肝機能正常者3例の平均血中濃度ピークは2.27 mcg/ml, T/2 4.6時間、尿中回収率(9時間)11%、各種肝疾患4例の平均はピーク2.16 mcg/ml, T/2 3.3時間、尿中回収率12%、腎機能障害者4例の平均はピーク2.3 mcg/ml, T/2 3.9時間、尿中回収率3%、腎不全で血液透析時の3例の平均はT/2 2.0時間で、血中濃度は腎、肝機能障害の有無に拘わらず大差なく、腎機能障害例で尿中排泄率低下が認められた。以上の所見から本剤は腎外排泄が大であると推定された。

3. 臨床例：肺炎2例、気管支腫瘍の混合感染1例、慢性腎盂腎炎の1例、計4例に本剤を使用した。肺炎では1日900mgを用いたブドウ球菌肺炎には有効であつたが、喀痰培養で咽頭常在菌のみを検出し、1日600mgを用いた他の1例は下熱せず、レ線像増悪して無効、気管支腫瘍に肺炎を合併した1例は1日600mgを用いたが下熱せず、レ線像の改善を見ず無効、他の抗生剤により下熱した。*E. coli*による慢性腎盂腎炎例は1日600mgを用い、細菌尿は消失し、有効であつた。

## R-9) Rifampicin の基礎的臨床的研究

(誌上发表)

大久保 滉・藤本安男・岡本 緩子  
東田二郎・牧野純子  
関西医大内科

1. 病的材料から分離した菌のRifampicinに対する感受性の測定。
2. ラットに経口投与した場合の各臓器内濃度の推移。
3. 家兎におけるRifampicinの胆汁内排泄。
4. 健康成人に内服させた場合の血中濃度ならびに尿中排泄。
5. 主として気道感染症に対するRifampicinの臨床効果ならびに副作用。

## R-10) Rifampicinにかんする基礎的な らびに臨床的研究

(誌上发表)

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭  
赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士  
羽田 同・塩田憲三

大阪市立大学医学部第一内科

Rifamycin の新しい誘導体 Rifampicin について、基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に使用した成績を報告する。

1) 抗菌力：病巣分離ブドウ球菌，大腸菌および肺炎桿菌に対する Rifampicin の抗菌力を日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法により測定した。

ブドウ球菌に対する Rifampicin の抗菌力は極めて強く，82 株中 78 株は 0.1 mcg/ml，またはそれ以下の Rifampicin により発育が阻止される。

大腸菌は 12.5～50 mcg/ml，肺炎桿菌は 25～50 mcg/ml の Rifampicin により大多数の菌株が発育を阻止される。

2) 吸収・排泄：健康成人に 1 回 300 mg の Rifampicin を経口投与した場合の血清中濃度は，投与 2 時間後に最高値を示す例が多く，3 例の平均値は 30 分後 trace，1 時間後 0.24 mcg/ml，2 時間後 2.02 mcg/ml，4 時間後 1.05 mcg/ml，6 時間後 0.86 mcg/ml を示した。

投与後 6 時間内の尿中回収率は 2.23～8.33% と，かなり低値を示した。

3) 臨床成績：急性咽頭扁桃炎 1 例，急性気管支炎 1 例，慢性気管支炎 1 例の 3 例に Rifampicin を投与した。投与はいずれも 1 日 1200 mg を 4 回に分け，6 時間後に経口投与した。

急性咽頭扁桃炎は著効を示したが，他の 2 例は無効に終った。

副作用は特に認められなかった。

## R-11) 結核菌の Rifamycin AMP 耐性 に関する研究

(誌上发表)

立花 暉 夫  
大阪府立病院内科

昨年の本学会総会において，主として Rifamycin AMP (以下，RAMP と略す) の抗結核菌作用についての成績を報告したが，今回は結核菌の RAMP 耐性について種々検討した成績を報告する。

(1) 10% 牛血清アルブミン加 Dubos 液体培地を用いて，増量継代法によつて H<sub>37</sub>Rv 株の RAMP 耐性を獲得させ，その際，他種抗結核剤併用による RAMP 耐性獲得遅延効果について検討した。① H<sub>37</sub>Rv 株 *in vitro* RAMP 耐性獲得は，始めゆるやかであるが，継代 5 代以後よりすみやかとなり，継代 11 代後 100 mcg/ml 耐性となった。同時に H<sub>37</sub>Rv INH 10 mcg/ml 耐性株，同 KM 100 mcg/ml 耐性株，同 KM・CPM 耐性株，H<sub>2</sub> 株についても検討したが，同様の成績であった。② H<sub>37</sub>Rv 株について PAS 併用によつて著明に，CS, EB 併用によつて或る程度の RAMP 耐性獲得遅延効果が認められた。RAMP 単独では継代 9 代にて 50 mcg/ml 耐性を示すが，PAS 併用にては 0.05 mcg/ml 耐性にとどまり，EB 併用では 1 mcg/ml，CS 併用では 0.25 mcg/ml 耐性となった。

(2) RAMP 治療無効の肺結核患者 3 症例の喀痰中より分離した結核菌の RAMP 耐性の推移を，10% 牛血清アルブミン加 KIRCHNER 半流動寒天培地，1% KH<sub>2</sub>-PO<sub>4</sub> 加小川培地を用いて検討した。いずれも，RAMP 投与前，分離株は KIRCHNER 半流動寒天にて 0.5 mcg/ml 感性，小川培地にて 10 mcg/ml 感性であつたが，投与 2 カ月後 1 例，3 カ月後 2 例は，いずれも KIRCHNER 半流動寒天にて 10 mcg/ml 耐性，小川培地にて 50 mcg/ml 以上の耐性を獲得し，6 カ月投与終了後，耐性度は不変。各症例の投与中止後それぞれ 7 カ月後，3 カ月後，2 カ月後の分離株も同じ耐性度の RAMP 耐性を示していた。

(3) 上記 RAMP 投与患者より分離した RAMP 耐性株 3 株の SM, PAS, INH, KM, TH, CS, CPM, EB, VM 感受性をそれぞれの株について RAMP 投与前の分離株 (RAMP 感性) と比較検討したが，感受性に大差を認めなかつた。また，*in vitro* で作成した H<sub>37</sub>Rv 株原株，同 INH 耐性株，同 KM 耐性株，同 KM, CPM 耐性株，H<sub>2</sub> 株の RAMP 耐性株についても，それぞれの RAMP 感性原株と他種抗結核剤感受性を上記同様比較検討したが，やはり，感受性に大差を認めなかつた。

## R-12) Rifampicin に関する基礎的研究

(誌上发表)

徳臣晴比古・副島林造・野津手晴男  
熊本大学徳臣内科

1) 試験管内抗菌力：Rifampicin の病巣分離菌に対する抗菌力を HIA 平板希釈法により検討した結果，ブドウ球菌 37 株中 36 株が 0.02～0.08 mcg/ml の濃度で発育阻止を認め極めて高い感受性を示したが，大腸菌，

肺炎桿菌、緑膿菌の大部分は 12.5~25 mcg/ml の MIC を示した。

2) 血中濃度: 150 mg および 300 mg 朝食前投与後 2, 4, 6, 12 時間毎に採血し、ブ菌 209 P 株を検定菌として cup 法により測定した結果、300 mg 投与例では 2~6 時間で最高値を示しそれぞれ 1.75~5.1 mcg/ml であり 12 時間後も半数以上が 0.5 mcg/ml 以上の濃度を証明し得た。

3) 抗結核菌作用: Dubos 液体培地では 0.2 mcg/ml KIRCHNER 半流動培地では 0.5 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止が認められたが、小川培地では抗菌力が低下し MIC は 20 mcg/ml であった。さらに実験的マウス結核症に対する治療実験でも、極めてすぐれた治療効果が得られた。

### R-13) 小児用 Rifamycin AMP (Rifampicin) に関する 2, 3 の検討

(誌上发表)

中 沢 進・岡 秀

佐 藤 肇・遠 藤 一

昭和大学小児科、都立荏原病院小児科

田 中 英

都立荏原病院伝染科

近 岡 秀 次 郎

高津中央病院小児科

新 井 蔵 吉

昭和大学中検細菌部

すでに私達は Rifampicin capsule を使用しての小児一般感染症ならびに細菌性赤痢の治療成績について検討し、現況におけるこれら感染症に対し本剤は有効な抗生物質であることを報告して来た。今回は次の 2 種類の小児用製剤ならびに Capsule を使用しての長間隔治療法について報告する。小児用製剤としては 2% Syrup, 15% Drops の 2 種類と Capsule 製剤である。1日の投与量 20 mg/kg 前後 10~12 時間の間隔で 1 日 2 回投与を行なった。

#### 1) 血中濃度の消長

約 10 mg/kg の Syrup および Capsule を内服させ、溶連菌 COOK 株を標示菌とする重層法をもって、血中濃度を測定した。各被検者の血中濃度にかんがりのばらつきがあつたが、Peak は 1 時間~3 時間目にあり、8 時間目においても測定可能な血中濃度を持続した。8 時間値は Syrup 製剤の方がやや低い傾向があつた。

#### 2) Rifampicin Capsule による治療成績

3 年 3 月~12 年までの幼児および学童を対象に 4 種

類の疾患に 1 日 600~900 mg を 2 回に分け、4~14 日間、総量 2,400~8,400 mg を投与し、急性扁桃炎、腺窩性扁桃炎 8 例中 7 例著効、1 例有効、腺窩性扁桃炎、兼両側顎下淋巴節炎は 1 例有効、気管支肺炎は 3 例中全例有効で有効率は 100% であり副作用は認められなかつた。

#### 3) Rifampicin Drops による治療成績

2 月~5 年 3 月までの乳幼児を対象に 1 日量 50~300 mg を 2 回に分け、3~12 日間、総量 360~2,400 mg を投与し、腺窩性扁桃炎 4 例中全例、急性気管支炎は 10 例中 9 例、膿痂疹は 4 例中全例著効を示し、急性肺炎は 3 例中全例有効、膀胱炎の 1 例は無効であつた。有効率は 95% 以上であつた。

#### 4) Rifampicin Syrup による治療成績

2 月~4 年 10 月までの乳幼児を対象に 1 日 2 回、1 日量 400~600 mg を 4 種類の疾患に 4~8 日間総量 1,600~3,200 mg を投与し急性扁桃炎および腺窩性扁桃炎 4 例中 3 例著効、急性気管支炎、急性肺炎は 5 例中全例有効、有効率は 90% 以上であつたが腺窩性扁桃炎の 1 例は投与 2 日目から嘔気強く投薬を中止した。以上 3 種類の製剤を 1 日 2 回 10~12 時間毎に投与 90~100% の有効率を得ることができた。副作用としては嘔吐を 1 例に認めたにすぎなかつた。

### R-14) 小児科領域における Rifamycin AMP (Rifampicin) の検討

(誌上发表)

西村忠史・浅谷泰規・小谷 泰

大阪医大小児科

小児科領域において Rifamycin の新誘導体 Rifampicin の基礎的並びに臨床的検討を行ない次の結果をえた。小児各種疾患病巣由来 Coagulase 陽性ブ菌 50 株、大腸菌 25 株について heart infusion agar を用い平板希釈法で感受性試験を行なった。Coagulase 陽性ブ菌では全株 0.78 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止され、中 26 株 (52%) は 0.005 mcg/ml ないし以下の濃度で発育阻止された。大腸菌 25 株では感受性分布ピークは 25 および 50 mcg/ml でそれぞれ 8 株 (32%) であつた。本剤の小児に於ける Rifampicin の吸収・排泄を健康小児 3 例 (5~12 年) について検討した。すなわち Rifampicin を 10 mg/kg 1 回投与し、投与後 30 分、1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に採血、血中濃度を測定した。尿中排泄量は投与後 2, 4, 6, 8, 12 時間に排泄された全尿を回収し測定した。なお *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とし、川上鳥居氏重層法で測定した。血中濃度ピークは

投与後2時間で平均 0.96 mcg/ml, 4時間で0.78 mcg/ml, 6時間で0.49 mcg/ml, 8時間で0.31 mcg/ml, 12時間では0.08 mcg/mlであった。尿中排泄率は12時間までにそれぞれ22.0%, 21.9%であった。次に, 小児気道感染症12例に Rifampicin を使用した。対象は急性咽頭炎3例, 急性扁桃炎1例, 急性咽頭・喉頭炎1例, 急性咽頭・気管支炎5例, 急性気管支炎2例, 計12例である。年齢は9カ月~8年2カ月で1日 Rifampicin 13~20 mg/kg を2~9日間にわたって投与した。なお12例中11例には水剤で, 1例にはカプセルで投与した。臨床効果判定にあたっては投与後24時間までに重要症状の消失したものを著効, 48時間までを有効とし, 72時間へても症状の改善のないものを無効とした。治療効果は12例中著効1例, 有効8例, 無効3例であった。無効例の中急性咽頭・喉頭炎(7年)症例は1日300 mg, 2時間投与したが, 40°Cの発熱続行, KM, CPで治癒した。なお急性咽頭・気管支炎2例には1日200 mg, 240 mgをそれぞれ9日, 5日間投与したが症状の改善に5日間を要した。副作用としては急性気管支炎(2年1カ月)の症例で下痢症状を認めたが治療を中止するほどではなかった。しかし乳児ではとくに下着の着色汚染が指摘された。

### R-15) Rifampicin に関する基礎的, 臨床的研究

(誌上発表)

柴田清人・加藤剛美  
伊藤忠夫・水野貴男  
名古屋市立大学医学部第1外科  
(主任: 柴田清人)

*Streptomyces mediterranei* によつて産生された, Rifamycin 族に属する半合成抗生剤である Rifampicin はグラム陽性菌, 結核菌等に有効であると言われている。我々は今回 Rifampicin について, 外科的感染症に使用し, その臨床効果について検討し, 併せて血中濃度, 尿中排泄率, 体液中濃度および病原性ブドウ球菌に対する感受性を調査した。臨床使用効果は癰, 膿瘍, 蜂窩織炎等の外科的感染症22例に使用し, 各症例の投与方法は1回量300 mg, 1日2回と, 1回量150 mg 1日4回の2通りで経口投与した。効果判定は投与後3~5日で, 膿汁の減少, 発赤腫脹, 疼痛等の症状が改善された場合有効とし, 改善をみない場合を無効とした。使用症例22例中17例に有効を認め, 有効率77.3%であった。投与総量最高6gであるが認むべき副作用はなかった。ただ尿が赤色に着色されたが, 投与中止後は正常な尿と

なっている。血中濃度では健康成人3人に, Rifampicin 150 mg と 300 mg 投与時の血中濃度を, 検定菌黄色ブドウ菌 209 P を用いた鳥居・川上式重層法で測定した。150 mg 投与時は, 2時間後に0.97 mcg/ml で peak を示し, 以後漸次減少し, 6時間後は0.37 mcg/ml であった。300 mg 投与時も, 2時間後に1.35 mcg/ml で peak を示し, 以後漸次減少し6時間後0.49 mcg/ml であった。また1回300 mg 1日2回の連続投与時の血中濃度の推移は, 初回投与後2時間で1.27 mcg/ml で, 2回目投与後2時間で1.41 mcg/ml で初回よりやや高い。3回目投与後2時間で1.53 mcg/ml で, 2回目投与時よりわずかながら高くなっている。尿中排泄量は, やはり健康成人3人について150 mg および300 mg 投与時の尿中排泄量を血中濃度測定と同じ方法で測定した。150 mg 投与時は1日の排泄量22.5 mg で, 排泄率15%であり, 300 mg 投与時は1日の排泄総量54 mg で排泄率18%であった。体液中濃度では, 53才の女性, 乳癌術後に腋窩部にリンパ瘻ができた患者について, Rifampicin 350 mg 内服時のリンパ液中の濃度を検定菌 PCI 219 を用いた大久保式帯培養法で測定した。なお合わせて検定菌黄色ブドウ菌 209 P を用いた鳥居・川上式重層法で血中濃度を測定した。その結果リンパ液中濃度は3時間後に0.52 mcg/ml で peak を示し, 血中濃度にくらべ約1/2弱であった。また乳汁中濃度を28才の授乳中の女性について同様に測定した結果, 投与後3時間で0.63 mcg/ml で peak を示し, 血中濃度にくらべ, かなり低い濃度であった。さらに病巣分離の病原性ブドウ菌60株について, Rifampicin に対する感受性分布を調査したところ, 0.2 mcg/ml およびそれ以下の領域に68.3%と最も多く, 濃度を増すに従いがい菌株は減少し3.2 mcg/ml に1.7%分布し6.3 mcg/ml 以上の領域には菌株をみなかった。また病巣分離の大腸菌30株についてみると, すべて12.5 mcg/ml 以上に分布し, 12.5 mcg/ml に36.7%あり, また100 mcg/ml 以上に30%分布している。なお感受性測定は平板稀釈法で行なった。

### R-16) 外科領域における Rifampicin の臨床成績

(誌上発表)

藤本幹夫・酒井克次  
大阪市立大学第2外科学

外科領域における感染症15例に Rifampicin を試用した。

### R-17) 産婦人科領域における Rifampicin の検討

(誌上発表)

水野重光・松田静治・森操七郎  
佐野慎一・上山卓也  
順天堂大学医学部産婦人科

今回吾々は *Streptomyces mediterranei* から産生された新抗生物質 Rifampicin を産婦人科領域感染症(骨盤内感染症, 尿路感染症など)に使用する機会を得たので, 治療効果について検討するほか, ブ菌などに対する抗菌作用, 血中濃度, 臍帯血, 乳汁内移行などの測定結果を併せて報告する。

### R-18) 泌尿器科領域における Rifampicin の応用

(誌上発表)

大越正秋・名出頼男  
川村 猛・長久保一朗  
慶大泌尿器科

我々は, 新種抗生物質 Rifampicin の泌尿器科領域に於ける適応症を知るため, 今回, 先ず, 基礎的検討(細菌学的研究, 吸収排泄)を加えたので報告する。

### R-19) 尿路感染症に対する Rifampicin の応用

(誌上発表)

石神豊次・原 信二・三田俊彦  
神戸大学泌尿器科

Rifampicin の新しい誘導体である Rafampicin を各種尿路感染症に作用し, その臨床効果を観察するとともに, 経口投与時の血中濃度を測定し, また併せて尿路から分離した各種菌に対する抗菌力をも検索したので報告する。

#### 1. 臨床成績

16 例の尿路感染症に使用し, 著効 8 例, 有効 4 例, 無効 4 例, 有効率 75% の成績を得た。

#### 2. 血中濃度

Rifampicin 150 mg, 300 mg 内服投与後の血中濃度のピークは 2 時間後にあり, それぞれ 0.37 mcg/ml, 0.83 mcg/ml でその後漸次減少し, 持続は 10 時間まで認められた。

#### 3. 抗菌力

ブ菌に対する抗菌力は極めてよく, そのほとんどが 0.39~ $\leq$ 0.09 mcg/ml の間に分布していた。大腸菌に対する抗菌力はわるく 25~6.25 mcg/ml の間に分布していた。

#### 4. 副作用

特記すべきものを認めなかつた。

### R-20) Rifampicin による耳鼻咽喉科感染症の治療成績

(誌上発表)

三辺武右衛門・村上温子・西崎恵子  
関東通信病院耳鼻咽喉科  
徐 慶 一 郎  
臨床検査科

本剤の *Staph. aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用を Biophotometer を用いて増殖曲線から検討した。また本剤による耳鼻咽喉科感染症の治療成績, 副作用などについて述べる。

### R-21) Rifampicin AMP (Rifampicin) の眼科的応用

(誌上発表)

三国政吉・大石正夫・周田茂雄  
今井正雄・高橋篁子  
新潟大学眼科教室

Rifampicin の眼科的応用のため, 基礎的ならびに臨床的実験を行なつた成績を報告する。

#### 1. 最小発育阻止濃度

教室保存の眼感染症の主な起炎菌 8 菌種 34 株に対する感受性は KOCH-WEEKS 菌 0.0006 mcg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.04~0.16 mcg/ml, 肺炎球菌 0.08~5 mcg/ml, ジフテリー菌 0.01 mcg/ml, 淋菌 0.01 mcg/ml, レンサ球菌 0.08~5 mcg/ml, ブドウ球菌 0.01~0.04 mcg/ml および緑膿菌 100~>100 mcg/ml である。

#### 2. ブドウ球菌感受性

臨床分離のブドウ球菌 92 株の感受性は 0.0006~0.0097 mcg/ml の範囲に分布し, 分布の山は 0.0048 mcg/ml にあり 38 株 (41.3%) がこれを占める。

#### 3. 血中濃度

健康成人 2 例に本剤 300 mg 1 回経口投与した後の血中濃度は, 2 時間後 peak (平均 6.4 mcg/ml) に達し, 12 時間後は平均 1.15 mcg/ml であつた。

#### 4. 眼内濃度

白色成熟家兎に本剤 150 mg を経口投与し, 眼内移行

の状況を調べた。

a) 前房水内移行

前房水内濃度は1時間0.4 mcg/ml, 2時間0.84 mcg/ml, 4時間後 peak で2.13 mcg/ml, 8時間1.06 mcg/ml および12時間後0.1 mcg/ml である。同時に測定した血清濃度との比, 房水/血清比は peak 時で8.1%であった。

b) 眼組織内移行

前房内濃度の peak 時(4時間後)の眼組織内濃度を測定した。眼瞼, 球結膜, 外眼筋等外眼部はもちろん, 虹彩毛様体, 網脈絡膜, その他眼内部の各組織へも良好の移行濃度が得られた。

これら眼内移行は各種合成 PC 群および Cephalosporin 系の薬剤のそれと類似の成績である。

5. 臨床成績

各種前眼部化膿症 10 例に対し本剤1回1カプセル(150 mg), 1日4回, 小児の1例には1日2回投与して治癒した。

3~10 日間に総量 0.9~6.0 g を用いて有効率 70% の成績である。

副作用は1例にも認められなかつた。

R-22) 皮膚科領域に於ける Rifampicin  
の検討

(誌上発表)

樋口謙太郎・五島応安・栗田諒一  
九州大学皮膚科教室

Rifampicin の試験管内の抗菌力, ブドウ球菌マウス皮下感染治療実験および臨床成績についてのべる。

病原分離のブドウ球菌 78 種にたいする, Rifampicin の MIC はすべて 0.2 mcg/ml 以下であった。治療実験でも極めてすぐれた効果をしめした。

臨床成績は 13 例に使用し有効の成績をおさめたが抗菌力に匹敵するほど著明ではなかつた。

A 1~19 アミノサイクロヘキシルペニシリン  
(AC-98)

A-1) Aminocyclohexyl penicillin の  
試験管内抗菌力について

(誌上発表)

三 橋 進  
群馬大微生物

新合成ペニシリン Aminocyclohexyl penicillin の各種細菌に対する試験管内抗菌力, Penicillin 耐性ブドウ

球菌およびR因子による AB-PC 耐性菌に対する作用などを検討し, 興味ある成績を得たので報告する。

A-2) 新しい合成ペニシリン “Aminocyclohexyl-Penicillin(AC-98)” に  
関する細菌学的研究

(誌上発表)

中沢昭三・小野尚子・西野武志  
大矢依子・高田昭子・端野順子  
右田洋子

京都薬科大学微生物学教室

抗菌スペクトラム, 臨床分離株に対する感受性, 交叉耐性, 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響, 抗菌作用の型式, 耐性獲得, マウス実験的感染症に対する治療実験などの諸方面について既知合成ペニシリン Aminobenzyl Penicillin (AB-PC) と比較検討した結果, *in vitro* の感受性 (MIC) は AB-PC のほうが優れているが, *in vivo* に於けるマウス実験的感染症の治療実験に於ては, 2, 3 の細菌に対して AB-PC よりも優れた治療効果が認められ, 本物質の吸収・体内分布・排泄などの特性が大きく影響を及ぼしているものと思われる。

A-3) AC-98 の基礎的臨床的研究

(誌上発表)

真下啓明・加藤康道・斉藤 玲  
桜庭喬匠・松本義孝・田中一志  
松井克彦・出内秀人

北海道大学第二内科

新合成 PC 剤 AC-98 について以下の検討を行なつた。

1. 平板希釈法で各種細菌に対する MIC を測定した。黄色ブドウ球菌 49 株については >100 mcg/ml が 20 株あり, それ以下では 12.5 mcg/ml が 8 株, 25 mcg/ml が 8 株であった。PC-G との交叉性では, PC-G が >100 mcg/ml の株の中で, AC-98 が 100 mcg/ml 以下のものが半数ほどあつたが, 逆の場合のものもあつた。大腸菌 14 株では大部分が >100 mcg/ml であつた。緑膿菌 6 株はすべてが >100 mcg/ml であつた。

2. イヌに 15 mg/kg 静注後の血中, 胆汁中濃度と胆汁中, 尿中排泄をみた。胆汁中濃度は血中濃度の 10 倍程度であつた。5時間までで胆汁中へ 0.47%, 尿中へ 49.3% で他の PC 系薬剤にくらべ, 胆汁への移行が少なかつた。

3. ラットに 100 mg/kg 経口投与後の組織内濃度は肝臓>腎臓>血漿>肺>脾>筋肉の順であつた。

4. ヒトに 500 mg 経口投与後の血中濃度は 1 時間が peak で平均 18.7 mcg/ml であり, 6 時間で測定不能であった。尿中回収率は 6 時間までで平均 50.3% であった。

5. 蛋白結合率をセロファンバッグ透析法で調べた。ウシ血清を用い, 4°C 48 時間の透析では 0% であった。同一条件で行なった PC-G は 37.7% であった。

6. PC-G との免疫学的交叉性について検討した。OUCHTERLOWY 法により PC-G 抗体との間に明瞭な沈降線ができた。PC-G との間では spur 形成があり, AB-PC との間では fusion していた。定量沈降反応で, PC-G との免疫学的交叉性は PC-G を 100 とすると AC-98 は 61.8% であった。

7. 呼吸器感染症 9 例, 尿路感染症 6 例について臨床効果を検討した。投与量は 1 日 250 mg 4 回/g 投与を原則とした。投与日数は 5~44 日間であった。呼吸器感染症は有効 6 例, やや有効 2 例, 不明 1 例であった。尿路感染症では有効 4 例, 無効 2 例であった。無効例はいずれも急性膀胱炎で起炎菌は 1 例は *Proteus mirabilis*, 他の 1 例は *Klebsiella* であった。副作用として 3 例に胃腸障害があった。1 例は症状の程度が強くて 5 日間で投与を中止した。

#### A-4) AC-98 にかんする研究

(誌上发表)

上田 泰・中村 昇・松本文夫  
齋藤 篤・野田一雄・大森雅久  
古屋千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

AC-98 について以下の諸検討を行なったので報告する。

- 1) 病巣由来 Coagulase 陽性ブ菌, 大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌などに対する感受性, Ampicillin との比較
- 2) 吸収・排泄 Ampicillin との比較
- 3) 臓器内濃度
- 4) 臨床成績, 副作用

#### A-5) AC-98の基礎的臨床的研究

(誌上发表)

大久保 滉・藤本安男・岡本緩子  
東田 二郎・牧野純子  
関西医大内科

新しい合成ペニシリン AC-98 について, 次の事項に関して実験研究したので報告する。

1. 病的材料から分離した菌の AC-98 に対する感受性と, 他のペニシリンに対する感受性との比較検討。
2. ラットに経口投与時の各臓器内濃度の推移。
3. 家兎における胆汁内排泄。
4. 健康成人に投与した場合の血中濃度ならびに尿中排泄量。
5. 種々感染症に対する臨床治療効果ならびに副作用。

#### A-6) Aminocyclohexyl penicillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

(誌上发表)

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭  
赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士  
羽田 同・塩田憲三

大阪市大医学部第一内科

新しい合成ペニシリン 6-(1-Aminocyclohexane carboxamido) penicillanic acid (Aminocyclohexyl penicillin, 以下 AC-PC と略す) について, 2, 3 の基礎的検討を加えるとともに, 内科系感染症に使用した成績を報告する。

1) 抗菌力: 病巣から分離したブドウ球菌, 大腸菌および肺炎桿菌に対する AC-PC の抗菌力を AB-PC および Isoxazolyl 系合成ペニシリンの抗菌力と比較した。測定法はいずれも日本化学療法学会標準法である。

ブドウ球菌はほとんど全て 0.1~0.78 mcg/ml の濃度の Isoxazolyl 系合成 PC により発育阻止されるが, AC-PC に対する感受性は 0.2~50 mcg/ml と広く分布し, 少数ながら 100 mcg/ml 以上の耐性菌も存在する。AB-PC と AC-PC の抗菌力を比較すると, AB-PC 耐性菌で AC-PC の 3.12~50 mcg/ml の濃度により発育を阻止される菌がかなり存在するが, いっぽう AB-PC 感性菌に於いては AC-PC の抗菌力が AB-PC よりかなり劣る傾向を認めた。

大腸菌は 6.25~12.5 mcg/ml の AB-PC により発育が阻止されたが AC-PC に対しては全て 100 mcg/ml またはそれ以上の耐性を示し, 肺炎桿菌は AB-PC, AC-PC 双方に対して 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

2) 吸収・排泄: AC-PC 1 回経口投与時の血清中濃度のピークは投与後 30~60 分に存在し, 250 mg 投与 3 例の平均値は 30 分後 10.20 mcg/ml, 1 時間後 4.18 mcg/ml, 2 時間後 2.04 mcg/ml, 4 時間後 trace, 500 mg 投与 3 例の平均値は 30 分後 10.45 mcg/ml, 1 時間後 8.86 mcg/ml, 2 時間後 2.86 mcg/ml, 4 時間後 trace を示した。

6時間内の尿中回収率は 250 mg 投与群, 500 mg 投与群それぞれ平均 55.5%, 58.9% を示した。

3) 臨床成績: 急性気管支炎 2 例, 気管支拡張症 5 例, 気管支肺炎 1 例, 肺化膿症 4 例, 胆嚢炎 1 例, 腎盂腎炎 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 計 15 例に AC-PC を投与した。投与量は 4 例のみ 1 日 1 g, 他は 1 日 2 g をそれぞれ 4 回に分け 6 時間毎の投与である。

急性気管支炎 2 例は著効および有効を示し, 気管支拡張症のうち肺炎球菌感染の 1 例は著効, *Hemophilus* 感染 4 例中 2 例は有効, 2 例は無効の成績を示した。肺炎は著効, 肺化膿症 4 例中, 肺炎球菌とブ菌の混合感染例は著効, *Hemophilus* 感染 3 例中 2 例は有効, 1 例無効の成績である。

ブ菌による胆嚢炎は著効を示した。

尿路感染症例はともに大腸菌感染であるが, 急性膀胱炎は著効を, 腎盂腎炎は無効の成績を示した。

以上, 全症例 15 例中著効 6 例, 有効 5 例, 無効 4 例の成績である。

副作用として, 1 例は投与 3 日目に食欲不振, 胸やけ, 上腹部不快感を訴えたため投薬を中止し, 他の 1 例は 1 日 2 g 20 日間継続時に上腹部痛を訴えたが, 1 日 1 g に減量後消失した。この 2 例の他, 特に副作用は認められなかった。

#### A-7) 小児科領域における 6-(1-Amino-cyclohexane carboxamido penicillanic acid)(AC-98) の検討

西村忠史・浅谷泰規・小谷 泰  
大阪医大小児科

新合成ペニシリン AC-98 について検討を加え次の結果をえた。病巣由来 Coagulase 陽性ブ菌 42 株ならびに大腸菌 24 株に対する AC-98 の抗菌力を heart infusion agar を用い, 寒天平板希釈法で測定し, 同時に AB-PC, PC-G のそれと比較した。すなわち Coagulase 陽性ブ菌 42 株に対する AC-98 感受性分布において, 感受性ピークは 12.5 mcg/ml (12 株) で最小発育阻止濃度で 100 mcg/ml ないし以上のものが 6 株みられ, AB-PC, PC-G ではそれぞれ 13 株, 27 株であった。AC-98 と PC-G, AB-PC の感受性相関では, PC-G 高度耐性菌は AC-98 12.5~25 mcg/ml 濃度で発育阻止されており, PC-G 感受性菌では AC-98 は 4~5 段階抗菌力は劣っている。また AB-PC で高度耐性菌に対しても AC-98 は AB-PC より 1~2 段階抗菌力が強く, 感性菌では AB-PC より 2~3 段階抗菌力は劣った。次に *E. coli* 24 株に対する AC-98 の感受性分布をみると,

AC-98 では最小発育阻止濃度 100 mcg/ml ないし以上のもの 21 株 (87.5%), AB-PC では 7 株 (29.2%) で AC-98 の *E. coli* に対する抗菌力は AB-PC に劣った。*Proteus* 22 株に対しても AC-98 の抗菌力は AB-PC に劣り, 感受性分布において AC-98 は 12.5 mcg/ml で 8 株, 100 mcg/ml 以上 7 株で, AB-PC では 1.56 mcg/ml 5 株であった。*E. coli*, *Proteus* に対する AC-98, AB-PC の感受性相関をみると, *E. coli* では高度耐性菌は AC-98, AB-PC の間に相関がみられたが AB-PC 感受性に対しては AC-98 の抗菌力は 5 濃度段階劣るようである。*Proteus* に対しては AC-98 の抗菌力は AB-PC に比し 4~5 濃度段階劣った。健康小児 4 例について *Bacillus subtilis* PCI-219 を検定菌として重層法で, 血中濃度, 尿中排泄量を測定した。AC-98 1 回 500 mg (2 例) と 250 mg (2 例) 投与した。血中濃度ピークは 1~2 時間で 500 mg 投与(食事後 2 時間)では 2 時間後で平均 9.1 mcg/ml, 250 mg 投与では 1 時間で 4.3 mcg/ml で, 6 時間後ではほとんど測定不能であった。尿中排泄率は健康小児 2 例について測定した。すなわち 500 mg 1 回投与後の尿中排泄率は 6 時間までに 86.9%, 74.2% であった。治療成績は, 急性咽頭炎 3 例, 急性消化不良症 4 例, 急性腸炎 2 例, 急性大腸炎 2 例, 急性膀胱炎 1 例, 計 12 例について検討した。すなわち AC-98 1 日 40~50 mg/kg を 1 日 4 回に分服 2~9 日間使用した。なお 12 例中 4 例にはカプセルで, 8 例には散剤で投与した。なお効果判定は著者らの規準に則った。治療効果は著効 2 例, 有効 7 例, 無効 3 例で有効率は 75% で腸管系疾患 8 例では有効は 5 例であった。なお副作用と考えられるものは認められなかった。

#### A-8) 外科領域における AC-98 について

(誌上发表)

岩本英男・川上 郁  
大島聡彦・鷹取陸美  
日本大学医学部石山外科

AC-98 (6-1 Aminocyclohexane carboxamido penicillanic acid) に就いて抗菌力, 血中濃度, 尿中排泄, 臨床使用成績を検討した。

##### 1. 抗菌スペクトル

*Staphylococcus* は 0.8~3.12 mcg/ml, *E. coli* は 12.5~100 mcg/ml 以上の濃度で, 発育が阻止された。

##### 2. 病巣分離黄色ブ菌 (63 株) の感受性分布

AC-98 に対する感受性値 (MIC) は 0.8~ $\geq$ 100 mcg/ml に分布し, ピークは 12.5 mcg/ml に 27 株 (42.9%) であった。

## 3. 血中濃度

500 mg 内服 30 分～1 時間で最高濃度に達し、平均 13.5 mcg/ml で、6 時間後にはほとんど検出できなかった。

## 4. 尿中排泄

6 時間までの尿中回収率は 45.6% であった。

## 5. 臨床使用成績

外科疾患 22 例に AC-98 を使用し、同時に起因菌の感受性を測定し、臨床効果を検討した。なお、副作用として 1 例アレルギー性発疹を認めた。

A-9) 外科領域に於ける AC-98 の使用  
経験

(誌上发表)

柴田清人・加藤剛美・伊藤忠夫  
水野貴男・藤井修照・奥田泰夫  
名古屋市立大学医学部第一外科  
(主任：柴田清人教授)

我々はこの度新合成ペニシリン AC-98 について外科領域での臨床成績と、ならびに若干の基礎的検討を加える機会を得たので報告する。

1) 抗菌力、黄色ブ菌、大腸菌について AB-PC との交叉耐性を検討した。ブ菌ではほぼ AB-PC と類似した感受性を示したが、大腸菌に対しては AB-PC のほうが数段階以上感受性が鋭敏であった。

2) 血中濃度及び尿中排泄：AC-98 250 mg 内服時の血中濃度の peak は 1 時間にあり、15.94 mcg/ml の平均値を示し、6 時間後では測定不能であった。なお、投与後 6 時間までの尿中排泄率は 40.3% であった。

3) 臨床使用成績：今までに 16 例の外科的感染症に使用し有効 13 例、無効 3 例、不明 1 例であった。副作用として 1 例に発疹を認めた。

A-10) 外科領域における AC-98 の臨床  
成績

(誌上发表)

市川久治郎・酒井克治  
大阪市立大学第 2 外科

新しい半合成ペニシリン AC-98 の抗菌力、体内濃度、尿中排泄を検討した。

なお、外科的感染症 20 例に本剤を試用し、その臨床効果を検索したので報告する。

A-11) 産婦人科領域における AC-98 の  
検討

(誌上发表)

徳田源市・金尾昌明  
中野義雄・身原正一  
京都府立医科大学産婦人科  
(主任：徳田源市教授)

新経口 PC 剤、AC-98 について基礎的臨床的検討を行なった結果を報告する。

1) 抗菌力：病巣からの分離菌について AB-PC, CP, CER, CET, CEX との比較を行なった。

2) 血中濃度：尿中排泄 500 mg 1 回経口投与時 4 例の平均血中濃度は Peak は 30 分後に、17.3 mcg/ml で 6 時間後には測定不能であった。同じ例の尿中排泄は 6 時間までに 241.5 mcg/ml とほとんどの排泄が行なわれ、24 時間までの総排泄量は 246.8 mcg/ml で、排泄率は 40.9% であった。

3) 乳汁中濃度：臍帯血および羊水移行、生殖器内濃度、それぞれについて 4 例、6 例、3 例について検討した。

4) 臨床使用成績：現在まで 35 例に使用し 22 例 (66.7%) に有効であるが、軽症例のみで重症例には無効との印象を受けた。

なお、副作用として 1 例に発疹を認めた。

A-12) 泌尿器科領域における AC-98 の  
応用

(誌上发表)

大越正秋・名出頼男  
川村 猛・川上 隆  
慶大泌尿器科

我々は、6 APA を基として作られた新しい semi-synthetic penicillin である AC-98 の泌尿器科領域に於ける応用の適否を知るため、基礎的 (細菌学的研究、および吸収排泄) 研究、および急性感染症に対する試験投与を行なったので報告する。

A-13) 泌尿器科領域における AC-98 の  
応用

(誌上发表)

石神襄次・原 信二・三田俊彦  
神戸大学泌尿器科

AB-PC の新しい誘導体である AC-98 を各種尿路感

染症に使用し、その臨床効果を観察するとともに、経口投与時の血中濃度、尿中排泄率を測定し、また併せて尿路から分離した各種菌に対する抗菌力をも検索したので報告する。

#### 1. 臨床効果

44 例の尿路感染症に使用し、著効 18 例、有効 17 例、無効 9 例、有効率 79.5% の成績を得た。

#### 2. 血中濃度

AC-98 0.5 g, 1.0 g 1 回投与後の血中濃度のピークは 1 時間後にあり、それぞれ 20.9 mcg/ml, 30.7 mcg/ml を示し、その後急速に減少し、持続は 4 時間まで認められた。

#### 3. 尿中排泄率

AC-98 0.5 g 1 回投与後の尿中排泄率は極めて良く、6 時間までに 50% 以上の排泄を認めた。

#### 4. 抗菌力

ブ菌に対する抗菌力は AB-PC に比して同程度か、倍程度良好であり、0.08~25 mcg/ml の間に広く分布していた。大腸菌に対する抗菌力は AB-PC に比して不良でその程度は 1/2~1/4 であった。

感受性は 3.12~>100 mcg/ml の間に分布していた。変形菌に対する AC-98 の感受性は 12.5~>100 mcg/ml の間に分布しており、緑膿菌はすべて 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

#### 5. 副作用

特記すべきものを認めなかった。

### A-14) AC-98 の基礎と臨床

(誌上発表)

新 島 端 夫  
岡山大学泌尿器科  
難 波 克 一  
岡山市立市民病院

AC-98 を基礎的に AC-98 の排泄および吸収、抗菌力および AB-PC と MCI-PC の相関、動物における臓器内濃度を検討し、さらに臨床的に尿路感染症に使用し、かなりの有効症例を認めたので報告する。なお詳細は原著にゆずる。

### A-15) Aminoalicyclic Penicillin による耳鼻咽喉科感染症の治療成績

(誌上発表)

三辺武右衛門・村上温子・西崎恵子  
関東通信病院耳鼻咽喉科  
徐 慶 一 郎  
臨床検査科

本剤の *Staph. aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用を Biophotometer を用いて増殖曲線から検討した。耳鼻咽喉科感染症の治療を行なった治療成績、副作用などについて述べる。

### A-16) 新合成 PC, Aminocyclohexyl-PC(AC-PC) の眼科的応用

三国政吉・大石正夫・周田茂雄  
今井正雄・高橋篁子  
新潟大眼科教室

AC-PC の眼科的応用に関する基礎的ならびに臨床的実験を行なった。

1) 教室保存株に対する AC-PC の抗菌力は次のとおりである。K-W 菌 25 mcg/ml, M-A 菌 0.025~0.05 mcg/ml, 肺炎球菌 0.2~6.25 mcg/ml, ジフテリー菌 0.78~3.13 mcg/ml, 淋菌 0.39 mcg/ml, レンサ球菌 0.1~12.5 mcg/ml, プドウ球菌 0.78~25 mcg/ml, 緑膿菌 >100 mcg/ml。

2) 病巣分離の *Staph. aur.* 50 株に対する感受性は 0.78~ $\geq$ 100 mcg/ml に分布し、分布の山は 12.5 mcg/ml にあり 11 株 (22%) がこれを占めている。AB-PC との交叉関係をみると、AB-PC 高度耐性株には AC-PC も高度耐性を示し、両者間に交叉耐性を認めた。

3) 健康成人 2 名に本剤 500 mg 1 回経口投与して血中濃度の推移を検査した。Peak は 1 時間後あられ 15.7 mcg/ml の濃度を示し、4 時間後も 0.4 mcg/ml を認めたが、6 時間後は測定不能であった。Cross-over で測定した AB-PC の成績では、peak は 2 時間後で 2.7 mcg/ml を示し、6 時間後も 0.5 mcg/ml を認めた。すなわち AC-PC では AB-PC にくらべてより速やかに peak に達して高濃度を示すが、持続が短いということが知られた。

4) 成熟家兎を用いて本剤の眼内移行を調べた。AC-PC 50 mg/kg を経口投与した際の前房内濃度は 1 時間後 peak 値 5.0 mcg/ml が得られ、以後比較的速やかに減少して 4 時間後には 0.4 mcg/ml となり、6 時間後

には測定不能であつた。同時に測定した血中濃度との比, 前房, 血清比は peak 時で 16.5% となる。

比較のため行なつた AB-PC 投与時の前房内濃度では 2 時間後に peak に達し(1.4 mcg/ml), 以後漸減して 6 時間後も測定可能であつた。

すなわち AC-PC の前房内移行は AC-PC にくらべて速やかに高濃度に達し(peak 時約 3.6 倍), 以後急速に減少して持続が短いことは先の血中濃度におけると同様の態度を示した。

次に同様経口投与後 AC-PC, AB-PC それぞれの peak 時に眼球摘出して眼組織内濃度を調べた。AC-PC では前眼部および眼内部組織に良好な移行濃度を示した。そして AB-PC の約 2~5 倍の高濃度が認められた。

#### 5) 臨床成績

外麦粒腫 9 例, 内麦粒腫 5 例, 眼瞼膿瘍 2 例, 急性涙嚢炎, 慢性涙嚢炎各 1 例, 角膜浸潤, 角膜潰瘍各 1 例, 角膜異物 2 例および穿孔性外傷 3 例の全 25 例である。これらに対して本剤を成人には 1 回 250 mg, 1 日 4 回, 小児に 1 回 250 mg, 1 日 2 回投与した。

麦粒腫には 3~6 日間, 2.5~6 g 投与して著効 3, 有効 7, やや効 2, 無効 2 の結果を得た。眼瞼膿瘍は 7 g を使用して 2 例とも有効であつた。急性涙嚢炎には 7 g で著効を認め, 慢性涙嚢炎の 1 例は 6 g 内服で効果を示した。角膜浸潤, 角膜潰瘍にはそれぞれ 7 g を使用して治癒させた。角膜異物除去後および穿孔性外傷に対しても本剤は感染防止に有効であつた。副作用として 2 例に軽い胃腸障害をみたほか重篤なものは 1 例もみられなかつた。

### A-17) 皮膚科領域における Aminocyclohexyl-Penicillin(AC-98)の治験

(誌上発表)

谷奥喜平・荒田次郎・藤田慎一  
徳丸伸之・三好 薫・小玉 肇  
岡山大学皮膚科

詳細は原著で報告する。

### A-18) 皮膚科領域に於ける AC-98 の検討

(誌上発表)

樋口謙太郎・五島応安・栗田諒一  
九州大学皮膚科

AC-98 の試験管内抗菌力, ブドウ球菌マウス皮下感染治療実験成績および臨床成績についてのべる。

マウスの皮下感染治療実験では AB-PC と対比して行なつたがフェージ型 81 の感染治療では AB-PC に対して若干その成績がおとつた。他 3 種の感染実験ではほとんど AB-PC と同様の効果がみられた。

### A-19) 新合成ペニシリン剤 Aminocyclohexyl-Penicillin(AC-98)による尿路感染症の治療経過

(誌上発表)

百瀬俊郎・熊沢浄一・檜橋勝利  
日高正昭・清原宏彦  
九州大学泌尿器科

広域性 PC としては AB-PC がすでに普遍化しており, その優秀性は広く認められている。今回武田製薬から同様に広域性の新合成 PC 剤 AC-98 が開発され, 提供をうけたので主として外来の単純性尿路感染症を対象として投与してみた。急性膀胱炎 11 例, 急性腎盂腎炎 4 例, 単純性尿道炎 2 例, 合併症を有する慢性膀胱炎 3 例の合計 20 例である。臨床効果の判定基準は従来からわれわれが用いてきた方法, すなわち 1) 自覚症が軽快し, 2) 尿所見が正常化し, 3) 尿中細菌, 尿道分泌物中細菌が消失したものを著効とし, この 3 条件のうち 1 ないし 2 条件を満足するものを有効, いずれの条件も満足しないものを無効とする方法を用いた。その結果, 著効 9 例, 有効 6 例, 無効 5 例となり有効率は 75% となつた。単純性のとくに急性のものは自然治癒の傾向が強いものであるが, このことを考慮に入れても充分の効果をあげていると考えられる。

細菌学的な効果を検討してみると消失したものは 14 株, 存続したものは 6 株, 菌交代現象を来したものは 1 株であつた。菌種別にみるとグラム陰性桿菌群 17 株中消失 11 株, 存続 5 株, 菌交代 1 株であり, グラム陽性球菌群 4 株中消失 3 株, 存続 1 株であつた。広域性のものであることがこれからも判る。

なお, 副作用は全例に認めなかつた。

## M 1~25 ミノサイクリン

M-1) 新しいテトラサイクリン誘導体  
“Minocycline”に関する細菌学的  
研究

(誌上発表)

中沢昭三・小野尚子・目片 勇  
西野武志・西田克次・藤田吉彦  
山田勝人・和島 剛

京都薬科大学微生物学

抗菌スペクトラム, 臨床分離株に対する感受性, 交叉耐性, 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響, 抗菌作用の作用型式, 耐性獲得, ラットに於ける吸収・体内分布・排泄, マウス実験の感染症に対する治療実験などの諸方面について既知テトラサイクリン系抗生物質 Tetracycline および Demethylchlortetracycline と比較検討した結果, 殺菌的作用および TC 耐性菌に対する有効性など従来のテトラサイクリン系抗生物質には見られなかつた 2,3 の新しい特性を持った優れた抗生物質であることを確認した。

M-2) Minocycline の薬理学的研究(第  
1報)急性毒性および一般薬理作用

(誌上発表)

中塚正行・荒谷春恵  
大西黎子・河野静子  
広島大学医学部薬理学

Minocycline の急性毒性(マウスおよびラット), (♂, ♀), および一般薬理作用について検討した。

LD<sub>50</sub> はマウスでは 2.050 mg/kg (PO-♂), 1,710 mg/kg (PO-♂), 243 mg/kg (IP-♂), 229 mg/kg (IP-♀), およびラットでは 2,000 mg/kg (PO-♂, ♀), 367 mg/kg (IP-♂), 331 mg/kg (IP-♀) であり, 経口適用群では非経口適用群にくらべ, あきらかに高値をしめし毒性が低い。なお動物の種および性による差はほとんどみられなかつた。つぎに一般薬理作用では他の Tetracycline と同様に Cholinergic な作用をしめし, 作用態度は同一傾向であるが最少作用濃度は概して同一程度かまたは, やや大きい傾向がみられ, したがって, 毒性の少ない秀れた広領域作用抗生物質の1つと考えられる。

M-3) Minocycline に関する薬理学的研  
究(第2報)体内分布

(誌上発表)

中塚正行・荒谷春恵・河野静子  
建石英樹・藤田元二

広島大学医学部薬理学

Minocycline の体内分布をマウスおよびラットについて検討した。

1) 血清内濃度にくらべ各臓器内, 組織内濃度は高く, 肝臓から相当量が胆汁内排泄される。尿中排泄はきわめて少ない。

肝臓 chloroform 抽出画分濃度は Buffer 抽出のそれよりも大であり, 肝臓内 lipip に貯溜され, その大部分が生物学的活性を失なっていないことを, 薄層クロマトグラフィから知った。

2) 連続経口投与の際, 肝臓内濃度はやや持続的であるが, その他の臓器および組織では貯溜されなかつた。

3) 胎仔内移行率はマウスでは 66.27% (胎仔/母体血清), およびラットでは 8.7% (胎仔血清/母体血清) であつた。

4) 血清蛋白および肝 microsome との結合率は大きい, その過半量は生物学的活性をしめた。

M-4) Minocycline の基礎および臨床研  
究

(誌上発表)

真下啓明・加藤康道・斎藤 玲  
松本義孝・桜庭喬匠・田中一志  
松井克彦・出内秀人

北海道大学第二内科

佐藤 幹 弥

札幌市立病院

古 川 博

釧路市立病院

Minocycline について以下の点を検討したので報告する。

1. 黄色ブドウ球菌および大腸菌に対する抗菌力。
2. ヒトに 200 mg 1 回経口投与後の血中濃度と尿中排泄, 尿中濃度。
3. イヌに静注時の血中, 尿中, 胆汁中濃度と回収率, および各クリアランス値と減少率, ならびに分布容積。
4. ラットに 20 mg 筋注時の組織濃度, およびイヌに静注時の組織濃度。

5. イヌに門脈内投与時の肝静脈濃度と胆汁排泄および肝内濃度を TC と比較。
6. 組織による不活性化をラット組織を用いて検討。
7. 金属イオンによる抗菌力の変化を検討。
8. ウシ血清を用いて蛋白結合率をセロファン嚢法、限外濾過法および超遠心法で比較。
9. 臨床例の検討。
10. 副作用

### M-5) Minocycline に関する研究

(誌上発表)

北本 治・深谷一太・友利玄一  
東大医科研内科

新しい TC 誘導体 Minocycline について、既存 TC 諸剤と比較しつつ 2, 3 の検討を行なった成績を報告する。

黄色ブドウ球菌の感受性を化学療法学会標準法により測定すると、多くの株は  $1.6 \sim \geq 0.2$  mcg/ml に分布した。TC 感受性菌では他の TC 剤との差は少なかったが、TC 耐性菌では、TC に比し平板 7~8 枚、DOTC に比し 4~5 枚の差ですぐれていた。各種グラム陰性桿菌の感受性は種々で、MIC 値は  $0.8 \sim > 100$  mcg/ml に分布し、TC 耐性菌ではいくぶん TC より小さい値を示した。

液体培地を用いて制菌、殺菌作用をみると、その差は 5~8 管におよんだ。

マウスの黄色ブドウ球菌感染における膿瘍阻止効果を比較すると、MINO 投与群がもつともすぐれた成績を取めた。

濃度測定用標準曲線を、209 P を用いる重層法にて、緩衝液希釈にて作製した。馬血清希釈では阻止帯が高濃度で短縮し、低濃度で延長を示した。Cup 法で試験菌を *B. subtilis*, *B. cereus*, *Staph. aureus* を用いて比較したが、曲線の変動は少なかった。

ヒトに初回 200 mg, 12 時間毎に 100 mg ずつ投与したときの血中濃度は peak 1.2 mcg/ml 程度, bottom 0.5 mcg/ml 程度でだいたい維持され、蓄積をみとめなかった。このとき最初 12 時間の尿中排泄量は投与量の 6.1% であつた。

犬に 15 mg/kg 経口投与したときの胆汁中・尿中濃度は同程度でともに血中濃度の約 10 倍をみとめた。血中濃度の peak は麻酔の影響もあつて 18 時間後にあり、47 時間まで検出された。

マウスに 40 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度の peak 値は肝・脾・血清・肺・腎の順となり、腎の低濃度が注

目された。マウス臓器ホモジネート処理による力価減少を生存率で示すと、各臓器ほぼ同等で 30~50% となつた。

ヒトの血中濃度におよぼす食餌の影響を牛乳と同時に MINO 200 mg を投与したとき、空腹時投与とを比較すると、牛乳との同時投与により血中濃度値の全体的な低下をみとめたが、そのパターンは不変であつた。

ヒトに MINO 200 mg 1 回投与後 104 時間までの尿中・便中総排泄量を測定すると、平均して尿中へは 22.8%, 便中へ 3.0%, 計 25.8% が回収され、残余は不明であつた。

MINO 投与例の便中濃度はだいたい 10~40 mcg/g と比較的 low であつた。

臨床的に呼吸器感染症 4 例全例有効、腎盂炎 3 例中 2 例に有効、大腸炎 1 例有効とされた。副作用としては 1 例 (37 才, 女) に MINO 200 mg 1 回次いで 100 mg 数回服用後から、めまい・嘔気が起り、投薬中止により軽快した。

### M-6) 7-Dimethylamino-6-deoxy-6-demethyl TC (Minocycline) の基礎ならびに臨床的研究

(誌上発表)

五味二郎・青柳昭雄・富岡 一  
小穴正治・満野嘉造・河合 健  
山田淑儿 山田幸寛

慶応大学五味内科

7-Dimethylamino-6-deoxy-6-demethyl tetracycline (Minocycline) について基礎ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

I 試験管内抗菌力: 本学会指定の平板希釈法により Coagulase 陽性菌 55 株に対する本剤の試験管内抗菌力を、TC, DOTC, DMCT と比較しながら測定した。Coagulase 陽性菌に対する本剤の MIC は  $25 \sim 0.2$  mcg/ml の間に分布した。また 0.8 mcg/ml 以下の MIC を示した株の割合は、本剤については 55 株中 47 株 (85%) であつたのに対し、TC では 30 株 (54.5%), DOTC 34 株 (61.8%), DMCT 33 株 (60%) であり、本剤は最もすぐれた成績であつた。また TC 100 mcg/ml 以上に高度耐性を示す 15 株のうち 10 株に対して本剤は 0.8 mcg/ml 以下のすぐれた MIC をしめた。

II マウス実験的ブ菌感染症に対する治療効果, Coagulase 陽性菌をブイオン中で 24 時間増菌し、5% Gastric mucin 溶液に 10% の割合に混じ、この 0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。感染 30 分後に、本剤, TC,

DOTC をそれぞれ 1 回経口投与し、生残率からこの 3 者の治療効果を比較検討した。TC 感受性ブ菌感染群：無治療コントロール群は感染 36 時間後までに全て死亡したのに対し本剤 0.5 mg, 1 mg 投与群はそれぞれ 70% 及び 90% の生残率を示した。TC 耐性ブ菌感染群：感染 36 時間後までにコントロール群は半数が死亡したのに対し、本剤 1 mg, 2 mg 投与群ともに 100% の生残率を示した。以上の成績はいずれも TC, DOTC 群に比し若干すぐれていた。

Ⅲ 血清蛋白との結合について：平衡透析法により本剤と馬血清蛋白の結合率を測定した。すなわち Visking Tube を用い内液を本剤 10 mcg/ml の馬血清溶液、外液を pH 7.4 のリン酸 Buffer とし、9°C 48 時間平衡透析を行ない、Cook 株を用いて重層法により内外液中濃度を測定し結合率を算出した。本剤の馬血清蛋白との結合率は 65% であった。同時に測定した TC 28.8%, OTC 22.6%, DMCT 55.6%, DOTC 59.6% と比較すると、本剤は他の TC 系薬剤より高率に血清蛋白と結合する。

Ⅳ 血中濃度ならびに尿中回収率：健康成人男子 5 例に本剤 200 mg を朝食後 30 分に内服させた際の血中濃度および尿中回収率を Cook 株を用いた重層法により測定した。平均血中濃度は 1 時間 0.2, 3 時間 0.7, 6 時間 0.5, 12 時間 0.4 mcg/ml であった。24 時間までの尿中回収率は 7.7% と低率であった。

臨床成績：主として呼吸器感染症患者 20 例に本剤を投与し、臨床効果を検討した。投与量は初日 300 mg 2 日以後 200 mg としたが、一部の症例には 400 mg/日を投与した。効果は有効 13 例 (65%), 無効 4 例 (20%), 不明 3 例 (15%) であった。不明の 3 例はいずれも本剤 2~3 錠服用後目まいをうつたえた症例である。目まいは投与中止後ただちに消失している。なお目まいの他、重篤と思われる副作用はみとめられなかった。

### M-7) Minocycline に関する研究

(誌上発表)

上田 泰・松本文夫・中村 昇  
齋藤 篤・野田一雄・嶋田甚五郎  
古屋千鶴子・大森雅久

東京慈恵会医科大学上田内科

Minocycline について下記の事項について検討を加えたので報告する。

1. 抗菌力
2. 吸収・排泄・臓器内濃度
3. 発蛍光能を応用した Minocycline の体内分布

4. 臨床成績
5. 副作用

### M-8) Minocycline の基礎的臨床的効果

(誌上発表)

大久保 混・藤本安男・岡本緩子

東田 二郎・牧野純子

関西医大内科

1. 病的材料から分離したブドウ球菌および大腸菌の Minocycline に対する感受性と他の Tetracycline に対する感受性との比較。
2. ラットに経口投与時の臓器内濃度と、他の Tetracycline 系抗生物質のそれとの比較。
3. 家兎における胆汁内排泄。
4. 健康成人に投与した場合の血中濃度ならびに尿中排泄。
5. 各種感染症に対する Minocycline の臨床効果。

### M-9) Minocycline にかんする基礎的な らびに臨床的研究

(誌上発表)

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭

赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士

羽田 回・塩田憲三

大阪市立大学医学部第一内科

Tetracycline の新しい誘導体、7-Dimethylamino-6-demethyl-6-deoxy tetracycline ; Minocycline (以下、Mino と略す) について基礎的検討を加えると共に内科系感染症に使用した成績を報告する。

1) 抗菌力：病巣分離ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌および赤痢菌に対する Mino, Doxycycline および TC の抗菌力を比較した。測定法はいずれも日本化学療法学会標準法である。

ブ菌は Minocycline に対して 0.39 mcg/ml, 3.12~6.25 mcg/ml および 50 mcg/ml の感受性を示す 3 群が存在し、TC 100 mcg/ml またはそれ以上の耐性で Mino 6.25 mcg/ml 以下で発育が阻止される菌がかなり存在する。

大腸菌、肺炎桿菌、赤痢菌においては、TC 感性菌に対する Mino の抗菌力は TC より 2~3 段階劣るが、TC 100 mcg/ml 以上の耐性菌も大部分 Mino 50~100 mcg/ml により発育が阻止される。

Mino の抗菌力と Doxycycline の抗菌力には大差が認められない。

2) 吸収・排泄: Mino 1 回経口投与時の血清中濃度のピークは、多くの場合投与後 1~2 時間後に存在し、100 mg 投与時は 0.74~0.78 mcg/ml, 200 mg 投与時は 1.0~3.0 mcg/ml を示し、その後きわめて徐々に減少し、24 時間後も 100 mg 投与群は 0.13~0.19 mcg/ml, 200 mg 投与群は 0.35~0.84 mcg/ml を示した。

24 時間内の尿中回収率は 100 mg 投与群では平均 5.4%, 200 mg 投与群では平均 4.8% である。

なお、初回 200 mg, 以後 24 時間毎に 100 mg の Mino を投与した 1 例の血清中濃度は 0.38~2.18 mcg/ml の間を維持した。

3) 臨床成績: 急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支拡張症 3 例, 感染を伴った気管支喘息 4 例, 細菌性肺炎 4 例, 原発性異型肺炎 1 例, 肺化膿症 1 例, 肺癌混合感染 1 例, 計 18 例に Mino を投与した。初回投与量はいずれも 200 mg であり、以後 12 または 24 時間毎に 100 mg ずつ経口投与した。

急性気管支炎 3 例中 2 例は著効, 1 例は副作用のため効果判定不能に終わった。*Hemophilus* による慢性気管支炎は著効, 気管支拡張症 3 例中 *Hemophilus* によるものは著効, 肺炎桿菌を分離した 1 例は有効, 緑膿菌を分離した 1 例は判定不能に終わった。気管支喘息 4 例中 2 例は肺炎球菌の感染例であり共に著効, 大腸菌を分離した 1 例も著効を取めたが, *Enterobacter* を分離した 1 例は有効の成績である。細菌性肺炎 4 例中肺炎球菌による 2 例, *Hemophilus* による 1 例は著効を取め, 悪性リンパ腫に併発した 1 例は有効の成績であり, PAP も著効を取めた。*Hemophilus* による肺化膿症は著効, 肺癌混合感染は無効に終わった。

全症例 18 例中著効 12 例, 有効 3 例, 無効 1 例, 効果判定不能 2 例の成績である。

副作用として, 1 例に悪心, 1 例に食欲不振を来たし, ともに投薬不能に陥った以外, 認むべき副作用は現われなかつた。

## M-10) Minocycline に関する臨床的研究

(誌上发表)

河盛勇造・西沢夏生・福原 隆  
国立泉北病院

Minocycline (MNC) の試験管内抗菌力を, 日本化学療法学会標準法により検討した結果, プ菌に対して 0.20~0.78 mcg/ml の MIC を示し, DMCT よりやや劣り, TC とほぼ同程度の抗菌力を認めた。且つ TC などに 100 mcg/ml 耐性を有する 2 株にも 0.78 mcg/ml で発

育を阻止した。

MNC 200 mg 内服 2 時間後の血清中濃度は TC 250 mg 内服後にはほぼ匹敵した。TC 耐性プ菌に対する MNC 内服 2 時間後血清の抗菌力を見ると 400 mg 内服後においてのみ, 明らかな発育阻止力が認められた。

プ菌による空洞切開術後創面感染に対し MNC 内服による治療を試みたが, 内 1 例の MNC 投与後分離菌株について, MNC による MIC 以上に TC による MIC の上昇が認められた。

## M-11) 小児科領域に於ける Minocycline の基礎的臨床的検討

(誌上发表)

藤井良知・紺野昌俊・岡田一穂  
八森 啓・生方公子  
東大分院小児科

### 1. 抗菌力について

小児の急性気道感染症の咽頭から分離されたコアグラーゼ陽性プ菌について, TC および DOTC との交叉耐性の有無をしらべた。その結果 A) TC, DOTC, Minocycline 3 剤に MIC が高濃度である群と, B) TC, DOTC に対しては MIC が高濃度で Minocycline に対しては低濃度である群と, C) TC には高濃度で, DOTC と Minocycline には低濃度である群と, D) 3 剤とも低濃度である群との 4 群に大別できる。この中 A) と B) の群の菌株は, プロフェージによる TC 耐性導入可能な株であつた。

### 2. 吸収排泄について

小児に 4 mg/kg, 2 mg/kg 経口服用させ, 血中濃度および尿中排泄率を測定した。血中濃度は peak はそれぞれ 2.8 mcg/ml, 2.0 mcg/ml 前後で尿中の排泄は 5~15% 前後である。

3. 主としてマイコプラズマ肺炎に使用した成績について。

## M-12) 外科領域における Minocycline について

(誌上发表)

岩本英男・川上 郁  
大島聰彦・鷹取睦美  
日本大学医学部石山外科

Minocycline に就いて以下の検討を行なつた。

### 1. 抗菌スペクトル

従来の TC 系薬剤に比し, 1~2 濃度段階優れた抗菌

力を示した。

2. 病巣分離黄色ブ菌 (59 株) の感受性分布

全株が 0.4~50 mcg/ml の間に分布し, 100 mcg/ml 以上の耐性株を認めず, いわゆる 2 峰性を示さなかつた。

3. 病巣分離大腸菌 (25 株) の感受性分布

全株が 3.12~100 mcg/ml およびそれ以上に分布し, Tetracycline と相互交叉耐性を示した。

4. 血中濃度, 尿中排泄

200 mg 内服後 2 時間で最高血中濃度平均 1.10 mcg/ml に達し, 12 時間後にも 0.52 mcg/ml と持続的であつた。尿中回収率 (6 時間まで) は平均 1.95% と低かつた。

5. 胆汁内濃度

内服後 2~6 時間で血中濃度の 20~30 倍の高濃度に排泄された。

6. 臨床使用成績

外科疾患 20 例に使用し有効率 75% で, 副作用として胃腸症状を認めた。

### M-13) 外科領域に於ける Minocycline の基礎的並びに臨床的使用成績

(誌上发表)

柴田清人・花井卓雅・加藤剛美  
伊藤忠夫・藤井修照  
名古屋市立大学第一外科学

我々は今回 Tetracycline 系新抗生剤 Minocycline に就いて外科領域に於ける基礎的並びに臨床的検討を加えたので報告する。

1) 抗菌力: 黄色ブ菌では Minocycline は Tetracycline に較べて 3~4 段階鋭敏になつている。大腸菌に関してはこの両者は相関関係がみられた。

2) 血中濃度および尿中排泄

Minocycline 200 mg 内服時の血中濃度は 3 時間で peak に達し 1.5 mcg/ml 前後の値を示し, 24 時間でも測定可能であつた。また投与後 24 時間までの尿中排泄率は 5% 前後であつた。

3) 胆汁中移行濃度

臨床例に於いての胆汁中移行濃度は血中濃度の 5~15 倍の値を示した。

4) 脳脊髄液中移行濃度

脳脊髄液中移行濃度は臨床例に於いて血中濃度の平均 30% 前後の値を示し, アクロマイシンの場合の 10% 以下に較べて良好な移行を示した。

5) 臨床使用成績

外科的感染症 20 例に使用し有効 17 例, 無効 3 例の成績であつた。この中には Tetracycline 耐性菌に対しても有効であつた症例が 2, 3 みられた。副作用としては胸やけ, 悪心が 1 例ずつみられた。

### M-14) 外科領域における Minocycline の臨床試用成績

(誌上发表)

中平公士・酒井克治・岡本源八  
大阪市立大学第 2 外科

外科的感染症から分離された病巣由来黄色ブ菌 82 株に対する Minocycline の抗菌力を測定した。さらに, 4 例の健康成人をもちい, Minocycline 200 mg 1 回経口投与後の血中濃度を測定した。その結果, 投与 3 時間後に平均 1.69 mcg/ml の高い血中濃度がえられ, 投与後 24 時間後においてもなお, 0.45 mcg/ml の血中濃度が持長していた。また, 200 mg 投与後の尿中排泄をしらべたところ, 24 時間内の平均排泄率は 3.64% であつた。

外科的感染症患者 20 例に Minocycline を経口的に投与し, その臨床効果を検討したが, ほとんどの症例は Minocycline によく反応し高い有効率がえられた。これらの症例のなかには起因ブ菌が TC 耐性であつたにもかかわらず, 本剤が著効を示した症例もふくまれている。

しかし, 臨床治験例のうち, 本剤投与後に嘔吐, 胸やけ, 食欲不振および胃部不快感などの症状を訴えたものがある。

### M-15) 産婦人科領域における Minocycline に関する研究

水野重光・高田道夫  
佐野慎一・上山卓也  
順天堂大学医学部産婦人科学教室

Minocycline について基礎的, 臨床的研究を行ない, 次の成績をえた。

1. 感受性

Minocycline の病原ブ菌に対する MIC は 0.19~1.56 mcg/ml の間に分布し, TC, DMCT, MOTC, DOTC 耐性のブ菌にも良好な感受性を示した。なお CER, CEX, PC, AB-PC, CP, KM, SM の MIC とも比較したが CER の MIC に近い値がえられた。*E. coli* に対する感受性分布は 100 mcg/ml と 3.12 mcg/ml との両極端にあり他の TC 系抗生物質とほぼ同程度の MIC を示した。

2. 体液, 臓器内濃度

## 1) 血中濃度

200 mg 1 回経口投与時の血中濃度を 209 P を検定菌とする重層法 (培地 pH 7.0) により化学療法学会規準に従がい測定した。最高血中濃度は 2~4 時間にあり 5.4~3.4 mcg/ml を示し、12 時間後においてもなお 0.6~0.8 mcg/ml 認められた。

## 2) 尿中排泄

血中濃度測定例における尿中排泄は 9.6~3.9% (24 時間) であり、きわだつた排泄ピークは認められず、低値を示した。

## 3) 生殖器内濃度

200 mg 1 回経口投与後 4~5 時間の子宮、卵巣、卵管内濃度は 6.2~2.1 mcg/ml と比較の高い値を示した。

## 4) 臍帯血、羊水中濃度

200 mg 1 回経口投与後 50 分の臍帯血中濃度は 0.19 mcg/ml, 2 時間 30 分後 0.59 mcg/ml, その際の羊水中濃度はそれぞれ 0.37 mcg/ml, 0.12 mcg/ml であつた。

## 5) 乳汁中移行

乳汁中移行量のピークは 200 mg, 1 回投与で 4~6 時間にあり (9.6 mcg), 12 時間における総移行量は 17.9 mcg であつた。

## 3. 臨床成績

内性器感染 7 例, 頸管淋 1 例, 外陰膿瘍 2 例, 膀胱炎 19 例, 腎盂炎 6 例, 計 35 例に初回 200 mg, 以後 12 時間から 24 時間おきに 100 mg 投与を行ない, 約 80% の治療成績を得た。また検出菌について MIC を測定し, 臨床効果と比較検討した。

## 4. 副作用

他の TC 系薬剤同様胃腸障害が認められたが, 投与を中止するほどの障害例は認められなかつた。しかし本剤では眩暈を訴えるものが 35 例中 5 例に認められ, その程度は投与継続が不可能なものから軽度のものまでであり一定せず, 諸検査においても確たる原因はつかみえなかつた。今後の検討が必要である。

## M-16) 尿路感染症に対する Minocycline の応用

石神襄次・原 信二・三田俊彦  
神戸大泌尿器科

Minocycline を TC 感性, TC 耐性菌による各種尿路感染症に使用し, その臨床効果を観察するとともに, 経口投与時の血中濃度, 尿中排泄率を測定し, また併せて尿路から分離した黄色ブドウ球菌, 大腸菌に対する抗菌力をも検索したので報告する。

## I 臨床効果

TC 感性の尿路感染症 15 例に使用し, 著効 12 例, 有効 1 例, 無効 2 例, 有効率 86.6%, TC 耐性の尿路感染症 9 例に使用し, 著効 2 例, 有効 3 例, 無効 4 例, 有効率 55.5% の, 全体として 24 例の尿路感染症に使用し, 著効 14 例, 有効 4 例, 無効 6 例, 有効率 75% の成績を得た。

## II 血中濃度

Mino 100 mg, 200 mg 1 回経口投与後の血中濃度のピークは 3 時間後にあり, それぞれ 2.0 mcg/ml, 4.7 mcg/ml を示し, 以後漸次減少し, 持続は 24 時間まで認められた。

## III 尿中排泄

Mino 200 mg 1 回経口投与後の尿中排泄を健康成人 2 例, 腎機能の低下症例 1 例, 尿崩症例 1 例について検討を行なつた。

24 時間までの排泄率は健康成人では 10~20%, 腎機能低下症例では 10.3%, 尿崩症例では 18.7% であつた。

## IV 抗菌力

黄色ブドウ球菌, 大腸菌に対する抗菌力は従来の TC に比して良好であり, 特にブドウ球菌に対しては 2 倍ないし 3 倍程度すぐれた抗菌力を示した。

## V 副作用

24 例の臨床治験例のうち, 2 例に食欲不振, 胸やけを訴えた。

M-17) Minocycline に関する基礎的な  
らびに臨床的研究

(誌上発表)

岩沢武彦・木戸 勉  
札幌通信病院耳鼻咽喉科

新 Tetracycline 系誘導体 Minocycline の抗菌力は中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌株に対して, 0.19~1.56 mcg/ml (93.3%) と 12.5~50 mcg/ml (6.7%) との 2 峰性の感受性分布がみられ, とくに 0.19 mcg/ml (45%) に MIC が集中し, 他 TC 系 6 剤と比較して格段とすぐれていた。また, 病巣分離の溶血性レンサ球菌, 緑膿菌, 変形菌, 大腸菌についても抗菌力を調べた。その他, 抗菌力におよぼす諸因子の影響, ブドウ球菌に対する他 TC 系薬剤との感受性相関, 5 mg/ml 水溶液の安定性についても述べる。健康成人の Mino 200 mg 内服後の血中濃度は, 2 時間後に Peak (2.6 mcg/ml) に達し, 以後漸減し始めたが, なお 24 時間後も測定可能 (0.85 mcg/ml) であつた。また, Mino 200 mg

内服 (Cross over) と慢性副鼻腔炎例とも比較検討した。健康成人の Mino 200 mg 内服 12 時間までの尿中総排泄率は 5.3% の低率であつた。Mino 200 mg 内服後の手術例の口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織内濃度は、血清濃度と対比して高い移行が認められた。さらに、Mino の定量的測定と同時に TC の発蛍光性を利用して蛍光顕微鏡的観察により Mino の形態学的分布状態についても発表する。耳鼻咽喉科領域における代表的感染症に対して、Mino を経口のおよび局所的 (耳浴) に使用した結果、きわめて良好な治療成績をおさめえた。本剤投与による臨床的副作用の発現はまったく経験しなかつた。また、Mino 200 mg 1 週間以内の投与例では、Audiogram には何ら悪影響は認められなかつた。

### M-18) Minocycline による耳鼻咽喉科感染症の治療成績

(誌上发表)

三辺武右衛門・村上温子・西崎恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎

同 臨床検査科

本剤の *Staph. aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用を Biophotometer を用いて増殖曲線から検討した。また本剤による耳鼻咽喉科感染症の治療を行ない、これらの治療成績、副作用などについて述べる。

### M-19) Minocycline の眼科的応用に関する研究

(誌上发表)

葉田野博・高橋信夫・斎藤武久

東北大学眼科 (主任: 桐沢長徳教授)

Minocycline の眼科的応用に関し、次の項目につき検討を加えたので、その成績を報告する。

- 1) 眼起炎菌とくに病原性ブドウ球菌 (保存株) に対する感受性および他の TC 系の抗生物質との交叉耐性検討。
- 2) 家兎に 50 mg/kg, 100 mg/kg 経口投与し、その眼内移行および血中濃度の検討。
- 3) 健康成人に 100 mg, 200 mg を cross over して投与し、その血中濃度を測定し、その眼内移行を推定した。
- 4) 眼感染症に初日 300 mg 投与、以後 12 時間毎に 100 mg を原則とし、その効果を検討した。また併せて感染症から分離した起炎菌の Minocycline に対する感

受性の検討を行なつた。

### M-20) Minocycline の眼科的応用

三国政吉・大石正夫・周田茂雄

今井正雄・高橋篁子

新潟大学眼科教室

Minocycline の眼科的応用のため、基礎的ならびに臨床的実験を行なつた成績を報告する。

#### 1. 最小発育阻止濃度

教室保存の 8 菌種 34 株について感受性を調べ、TC のそれと比較した。Koch-Weeks 菌 0.25 mcg/ml, Morax-Axenfeld 菌 0.1~0.25 mcg/ml, 肺炎球菌 0.1 mcg/ml, ジフテリア菌 0.5 mcg/ml, 淋菌 0.1 mcg/ml, レンサ球菌 0.1~5 mcg/ml, ブドウ球菌 0.2~1 mcg/ml および緑膿菌 50 mcg/ml で、抗菌スペクトルは TC と同様であるが、個々の抗菌力では TC より 1~2 段階すぐれているものが多い。

#### 2. ブドウ球菌感受性

前眼部化膿症から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 93 株の感受性は  $\leq 0.1 \sim 2.5$  mcg/ml の範囲に分布し、分布の山は 0.25 mcg/ml にあつて 79 株 (84.9%) がこれを占める。

TC に  $\geq 50$  mcg/ml と高度耐性の 4 株は、本剤の 0.5~2.5 mcg/ml にて発育を阻止されている。

#### 3. 血中濃度

健康成人に本剤 200 mg 1 回経口投与後の血中濃度は 1 時間後 2.30 mcg/ml の peak に達し、24 時間後なお 0.54 mcg/ml の移行濃度が得られた。

#### 4. 眼内移行

白色成熟家兎に本剤を投与し、眼内移行の状況を調べた。

##### a) 前房内濃度

100 mg 経口投与による前房内濃度は 2 時間後 peak (0.11 mcg/ml) に達し、24 時間後も測定可能である。

局所投与による前房内濃度の peak は 3 mg/0.3 ml 結膜下注射で 1 時間後 (0.98 mcg/ml), 0.5% 液点眼では 2 時間後 (0.39 mcg/ml) である。

##### b) 眼組織内濃度

各投与方法による前房内濃度の peak 時における組織内濃度を検査した。

100 mg 経口投与 2 時間後では眼瞼、外眼筋等、前眼部はもちろん、眼内部の虹彩毛様体および網脈絡膜にも前眼部に匹敵する移行濃度が得られた。

局所投与では外眼部に高濃度の移行がみられ、眼内部へは結膜下注射で網脈絡膜、点眼では虹彩毛様体への移

行が良好であつた。

Doxycycline 投与による前房内濃度の peak 時における眼組織内濃度と比較するに、一般に Minocycline のほうが良好の移行を示し、特に点眼の際の角膜への移行がすぐれていた。

#### 5. 臨床成績

各種化膿性眼疾患 16 例に対し、本剤を初回 200 mg (小児 1 例は 100 mg)、以後 12 時間毎に 100 mg 内服させて治療し、有効 14 例であつた。

副作用として食欲不振を訴えたものが 1 例あつたが、投与中止に至らなかつた。

### M-21) Minocycline に関する研究

(誌上発表)

三浦 祐 晶・水元 俊 裕

北海道大学医学部皮膚科

芝 木 秀 臣

滝川市立病院

1) 試験管内抗菌力：各種膿皮症の病巣から分離したブドウ球菌 46 株について寒天平板希釈法で感受性試験を行ない DM-TC と比較した。DMTC 100 mcg/ml 以上の耐性菌 5 株中、2 株が 3.2 mcg/ml、3 株が 1.6 mcg/ml の MIC を示した。また 57 株のブドウ球菌について TC との比較をした。

2) 血中濃度および尿中排泄：健康成人 4 例に Minocycline を経口投与した。血中濃度は 2 時間後に平均 1.95 mcg/ml の最高に達した。尿中排泄量は 12 時間で平均 5.08 mg であつた。

3) 水疱内濃度：人の火傷水疱とカレタリス発疱膏による水疱内濃度を測定した。

4) 血清蛋白結合率：セロファン囊を使用する透析法で測定し 56.3~61.4% の結合率であつた。

5) 臨床成績：癩など数種の膿皮症患者に使用し、臨床効果について検討した。

### M-22) 皮膚科領域における Minocycline

の使用経験

(誌上発表)

谷奥喜平・荒田次郎・藤田慎一

徳丸伸之・三好 薫・小玉 肇

岡山大学皮膚科

詳細は原著として報告する。一部は、シンポジウム II 「ミノサイクリン」皮膚科、追加に記した。

### M-23) 皮膚科領域における Minocycline の検討

(誌上発表)

樋口謙太郎・五島応安・栗田諒一

九州大学皮膚科

Minocycline の試験管内抗菌力、マウス皮下感染治療実験成績および臨床成績についてのべる。

試験管内抗菌力では病巣分離の黄色ブドウ菌 56 株、表皮ブドウ菌 12 株について TC のそれと比較検討したが、MIC が TC 100 mcg/ml 以上の高度耐性菌に対しても Minocycline の MIC はすべて 3.12 mcg/ml 以下であつた。

感染治療実験は TC の感受性菌、高度耐性菌にわけて行なつたが、Minocycline の MIC 0.39 mcg/ml 以下の 2 株の感染では著明な効果がみられたが、0.78 mcg/ml ではやや劣り、1.56 mcg/ml の 1 株では効果がみられなかつた。

臨床成績は 13 例に投与し頭部の難治性潰瘍の 1 例をのぞく 12 例に効果がみられた。その効果発現は若干他の有効な抗生物質に比して遅い印象をうけたが脂腺を中心とした感染症では PC 系、セファロスポリン系薬剤に比して効果は著明であつた。

### M-24) Minocycline の基礎的および臨床的研究

(誌上発表)

伊藤秀夫・曾田忠雄・名倉英明

中島民雄・南雲正男

東京医科歯科大学第 2 口腔外科

Minocycline について下記のような研究を行なつた。

#### 1) 抗菌力について

口腔領域化膿巣からの分離菌株について、TC, OTC, MOTC, DMCT, DOOTC および Minocycline に対する感受性試験を行なつた。Minocycline に対しては 100 mcg/ml 以上に耐性を示した 1 株をのぞく 30 株が  $\leq 0.2$  6.25 mcg/ml に分布し、そのうち 16 株 (51.5%) が 0.4 mcg/ml 以下に感受性を示し、DOOTC とほぼ同様の結果であつた。顎部放線菌症由来の放線菌 24 株の Minocycline に対する感受性試験の結果は 21 株 (87.5%) が 0.4 mcg/ml 以下の感受性を示し、MOTC, DMCT, DOOTC などと抗菌力に差はみられなかつた。

#### 2) 吸収, 排泄, 体内分布について

④ 成人男子 5 人に Minocycline 200 mg を 1 回経

口投与したときの血中、耳下腺および混合唾液内濃度を測定した。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。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 でそれぞれ血中濃度の 11.4%, 14.7%, 10.0% であり、混合唾液では6時間値 0.13 mcg/ml で血中濃度の 8.7% で、DOOTC, Kanendomyacin などとほぼ同様の結果であつた。

⑨ 妊娠 18 日および授乳期のラットに 20 mg/kg の Minocycline を腹腔内に注射したときの、その胎児および乳児について蛍光顕微鏡により組織学的に観察すると、歯や骨などの硬組織に Minocycline の沈着を示す蛍光がみられた。

⑩ Minocycline および DMCT について合成 Hydroxyapatite およびヒト象牙質粉末処理前後の UV spectrum からその吸着率を求めた。Minocycline の合成 Hydroxyapatite の吸着率は 64%, 象牙質では 85% で、DMCT の吸着率はそれぞれ 73% と 93% であり、Minocycline は DMCT に対してやや低い値を示した。

### 3) 臨床

智歯周囲炎、歯槽骨炎、顎骨炎、上顎洞炎、顎下腺炎および顎関節炎などの口腔領域の化膿性疾患 35 例に Minocycline を使用し、炎症症状の改善状態から DMCT より秀れているものを著効、同程度のものを有効、効果が判然としないものおよび副作用のため投与を中止したものを不明として判定した。成績は著効が 12 例、有効が 14 例で 35 例中 26 例、約 74% に DMCT と同等かあるいはそれ以上の効果がみとめられた。智歯周囲炎および歯槽骨炎群では、3 日前後の投与で急性症状が消失する例が多かつた。急性の顎炎および上顎洞炎などの場合でも、主症状の改善が比較的早くみられるものが多かつたが、他の抗生物質の治療を受けて慢性化のみられる症例では、Minocycline も長期間の投与が必要であつた。副作用は 4 例にみられた。いずれも胃部不快感または嘔気などの軽度の胃症状で、投与の中止により消失した。

## M-25) ミノサイクリンの口腔外科領域における使用経験

(誌上发表)

上野 正・清水正嗣・道 健一  
橘樹俊英・野田和生  
東京医科歯科大学第 1 口腔外科

標準グラム陽性球菌、口腔内常在各菌株など 12 株を用い、MINO, DMCT, TC, DOXY の計 4 種の抗生物質の

試験管内抗菌力を求めた。その結果、標準細菌株については 4 剤とも 0.2  $\mu$ g/ml 以下の濃度に有効、*N. dentocariosa* 2H2A に対しては約 8 倍以上 MINO が TC より有効であつた。次に口腔内感染症の病原菌の 1 つとも考えられる *Strept. mitis* の 44 菌株を智歯周囲炎など口腔内感染病巣から分離培養した。ついでこれらに 4 剤の感受性分布を検索した結果、MINO 以外の 3 剤は 0.2  $\mu$ g/ml の濃度で約 5~10% の発育抑制であつたが、MINO は 64% の高い発育抑制率を示した。

臨床的には、急性顎骨髄炎 10 症例を含む当科領域感染症 31 症例に MINO を 1 日 1 回 100 mg, 初日のみ倍量として内服投与した結果、転機のみらかな 25 例中、無効は 2 例のみで、23 例が有効、うち 9 例は著効であつた。いつぼう、副作用としては、1 例にのみ軽い目まい、嘔気を認めた。

## C1~45 セファレキシン

### C-1) Cephalexin の基礎的検討 (寒天平板拡散法による感受性、濃度測定ならびにブ菌の不活性化)

(誌上发表)

金 沢 裕・倉又利夫  
新潟鉄道病院

各種細菌 98 株について平板キジャク法とディスク法 (30  $\mu$ g) を行ない、MIC と阻止円直径 (D) の関係を示す 1 次回帰式を求め、1) 1 夜 16 時間培養  $D=26.6-10.0 \log \text{MIC}$ , 2) 遅発菌に対する遅延判定 (24 時間)  $D=32.4-12.3 \log \text{MIC}$ , 3) 濃厚菌接種による 3~4 時間判定  $D=17.9-5.3 \log \text{MIC}$ , 4) 5~6 時間判定  $D=22.5-8.6 \log \text{MIC}$  をえた。測定値変動範囲 (棄却限界  $\alpha=0.05$ ) はキジャク法 2.0~0.5, ディスク法 1) に対し 3.0~0.33 であつた。

濃度測定法としては *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法を行なつた。0.6  $\mu$ g/ml 以上測定可能で、本剤は内服により良く吸収され、500 mg 内服でピーク 7~20  $\mu$ g/ml, 4 時間以上 2  $\mu$ g/ml 以上の濃度持続がみられた。500 mg 内服後の尿中濃度はピーク 1,300~2,500  $\mu$ g/ml で、12 時間で尿中回収率は 100% に近い値を示した。

またブ菌の本剤不活性化を検したが、PC-G, CET, CER 不活性化株にも本剤に対する明らかな不活性化は証し得なかつた。しかし *Klebsiella*, *E. coli* など  $\beta$ -lactamase 産生グラム (-) 桿菌と相乗作用が明らかにみられたので、程度は低い  $\beta$ -lactamase による不活性化が想定さ

れた。

## C-2) 臨床材料から分離した各種病原細菌の Cephalexin, Cephaloridine 感受性の比較

(誌上发表)

小 酒 井 望  
順天堂大臨床病理  
小 栗 豊 子  
同 中 換

最近各種臨床材料から分離した肺炎球菌, 溶血レンサ球菌, 腸球菌, 黄色ブドウ球菌, *Haemophilus*, 大腸菌, *Klebsiella*, 緑膿菌, 嫌気性菌各種, 計約 450 株の CEX, CER 感受性を平板希釈法によって測定した。

いずれの菌種においても, MIC は CER のほうが小さく, とくに好気性グラム陽性球菌, 嫌気性菌は CER の MIC が CEX の 1/4 またはそれ以下のものが多い。

CEX の MIC は培地の pH, 接種菌量によって影響され, pH が酸性側で著しく MIC が小さくなり, また接種菌量が少なくなるに従って MIC が小さくなることを, 黄色ブドウ球菌, 腸球菌, 大腸菌を用いた実験から確かめた。

## C-3) 新しい合成セファロスポリン C 系抗生物質 "Cephalexin" に関する細菌学的研究

(誌上发表)

中 沢 昭 三・小野尚子・西野武志  
大久保幸子・辻千寿子  
京都薬科大学微生物学

抗菌スペクトラム, 臨床分離株に対する感受性, 交叉耐性, 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響, 抗菌作用の作用型式, 耐性獲得, マウス実験的感染症に対する治療実験などの諸方面について既知合成セファロスポリン C 系抗生物質 Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephaloglycin (CEG) と比較検討した結果, *in vitro* の感受性 (MIC) はグラム陽性菌群については CET, CER より劣るがグラム陰性桿菌群では CET, CER よりやや優れ CEG とほぼ同程度であった。経口投与によるマウス実験的感染症の治療実験に於いては CER の注射時に於ける優れた治療効果と比較するとやや劣るが, 投与量, 投与間隔などの投与方法の工夫によりその有効性が認められた。

## C-4) Cephalexin(Lilly) の実験的評価

(誌上发表)

西村治雄・島岡 登・田中 融  
磯野 淳・亀田康雄  
塩野義製薬株式会社・研究所

Cephalexin (Lilly) は, cephaloglycin と同様に, 経口用 cephalosporin C 系半合成新抗生物質で, 経口投与後の吸収・排泄は極めて良好であるといわれている。そこで, 私等はこの抗生物質に関する実験的評価を行なったところ, 抗菌作用は, 他の Cephalosporin C 系抗生物質と同様に殺菌的作用を有し, 抗菌像は広範囲抗菌像を示した。マウスでの実験的感染症に対する経口投与方法による ED<sub>50</sub> は, 肺炎双球菌に 45 mg/kg, 肺炎桿菌に 32 mg/kg, 大腸菌に 38 mg/kg を示し, cephaloglycin に匹敵する抗感染力を有している。1 回投与後の人体に於ける血中濃度のピークは, 投与後 1 時間で, その値は 250 mg 投与では平均 7.4 mcg/ml, 500 mg 投与では平均 17.4 mcg/ml であった。尿中排泄は投与後 8 時間以内で 90% 以上が排泄され, 極めて優秀な吸収・排泄を示すことが認められた。同時に, 経口投与後の人尿でのペーパーグラム・バイオアウトグラフで cephalexin そのものとして排泄されることが確認された。

なお, cup 法によるこの抗生物質の力価検定には被検菌として *B. subtilis* ATCC 6633(PCI 219) を用いることが適当であった。

## C-5) Cephalexin の基礎的臨床的研究

(誌上发表)

真下啓明・加藤康道・斉藤 玲  
桜庭喬匠・松本義孝・田中一志  
松井克彦・出内秀人・矢島 戔  
北海道大学第二内科

Cephalosporin C 系の経口剤 Cephalexin について以下の検討を行なった。

1. 黄色ブ菌 49 株について平板希釈法で MIC を測定した。3.2 mcg/ml 19 株, 6.3 mcg/ml 15 株, 12.5 mcg/ml が 11 株であった。>100 mcg/ml が 1 株あった。同時測定した CER, CET の MIC は, CER では 6.3 mcg/ml 以下に全株があり, CET では 0.4 mcg/ml に peak があつた。大腸菌 14 株では CER にくらべて 2~4 倍の MIC の低下をみた。CET にくらべるとやや良い MIC を示した。緑膿菌 6 株では全株が >100 mcg/ml であつた。

2. イヌに 100 mg/kg 胃内投与後の血中濃度は5時間までほとんど測定できなかつた。胆汁中濃度は最高 42 mcg/ml を示し、尿中濃度は最高 185 mcg/ml であった。10 mg/kg 静注では血中濃度に比べ、胆汁中濃度は高かつた。このことは他の Cephalosporin C 剤と異なるところである。尿中へは4時間で 53.1% の排泄があつた。

3. ラットに 100 mg/kg 経口投与後の組織内濃度は肝>腎>血漿>肺>脾の順であつた。

4. ヒトに 500 mg 1 回経口投与後の血中濃度は2時間が最高で平均 14.1 mcg/ml であつた。尿中回収率は6時間までで平均 45.6% であつた。

5. Cephalexin の抗原性について PC-G との免疫学的交叉性について定量沈降反応で検討した。PC-G 抗体に対して PC-G を 100 としたとき、Cephalexin は 27.7% であつた。なお CET は 87.3% であつた。

6. 尿路感染症 11 例、呼吸器感染症 4 例、胆道感染症 1 例の計 16 例について臨床効果の検討を行なつた。投与量は 1 日 1~2g で投与日数は 5~24 日間である。尿路感染症では 9 例が有効、2 例が無効であつた。無効例は 1 例は慢性膀胱炎で起炎菌は *Proteus vulgaris* であつた。他の 1 例は腎盂腎炎で起炎菌は大腸菌から緑膿菌に菌交代したものであつた。呼吸器感染症は 2 例が有効、1 例がやや有効、1 例は無効であつた。無効例は肺腫瘍の混合感染例であつた。胆道感染症の 1 例は有効であつた。副作用は特別なものはなかつた。

## C-6) Cephalexin の基礎的臨床的研究

(誌上发表)

中村 隆・松本慶蔵

横山 紘一・西岡きよ

東北大学中村内科

Cephalexin のブドウ球菌に対する効果を MIC にて検討し、臓器内濃度はラットを用いて検討した。Cephaloridine に比較し、抗菌力は低い。

マウス・ブドウ球菌感染系を場とし、リゾチムとの併用効果を検討したが、極めて著明な効果増強を認め得た点は、注目に値する。

臨床的には 13 症例に応用し、尿路感染症に有効な成績を得たとはいえ、Cephaloridine に比較すると、あらゆる疾患群で効果は低い。経口剤として注目すべきものとはいえ、今後の薬剤としての新展開を要するものといえよう。

## C-7) Cephalexin に関する研究

(誌上发表)

北本 治・深谷一太・友利玄一

東大医科研内科

Cephalosporin 系の新しい経口投与可能な誘導体 Cephalexin (CEX) について、Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) と比較しながら 2, 3 の検討を行なつた成績を報告する。

黄色ブドウ球菌の MIC 値は他の 2 剤に比して、いくぶん劣る成績であつた。本剤提供時推奨された pH 6.5 の培地を用いる方法と、pH 7.2 の化学療法学会標準法とを比較すると、CEX・CET では pH 6.5 のとき MIC 値が小であるに対して、CER では逆に大となつてあらわされた。

大腸菌についても同様に CEX・CET では pH 6.5 のとき MIC 値が小であり、CER ではこの逆を示した。各種グラム陰性桿菌の感受性値は CEX・CER・CET 3 者間にあまり著しい差をみとめなかつた。

制菌・殺菌作用の模様を液体培地で検討したが、菌株により種々であつた。

菌発育期に Lysozyme を添加してその影響をみたが、菌株により発育が抑制されるような結果をうることもあつたが、あまり明瞭な影響のみられない場合もあつた。

マウスに黄色ブドウ球菌を皮下接種し、CEX 200 mg/kg を経口投与し、CER 40 mg/kg 筋注群と比較してその膿瘍形成阻止効果をみると、ほぼ匹敵する成績を取ることができた。Lysozyme を前処置として 2 mg ないし 4 mg 3 回筋注し、CEX 経口投与を行なつて各群を比較すると、Lysozyme 4 mg 前処置群でわずかに膿瘍が小さいと思われた。大腸菌で行なつた実験では対照と差をみとめなかつた。

濃度測定用標準曲線はブドウ球菌 7, 447 株を用いる重層法により、pH 7.4 磷酸緩衝液を希釈液として作製した。

犬に CEX 100 mg/kg を経口投与したとき血中濃度は麻酔下のため長時間にわたり維持された。胆汁中濃度は血中濃度の約 5 倍、尿中濃度は数十倍の高濃度に達した。

マウスに CEX 200 mg/kg 経口投与後の臓器内濃度は腎にきわめて高濃度を検出したが、他の臓器では血中濃度より低値であり、脳からは認めえなかつた。

ヒトに 1 日 2g 分 4 回経口投与時、24 時間蓄尿の尿中濃度はきわめて高く、排泄率はときに 80% に達した。或る 1 例では排泄率に日差が著しく 0.4~40% にわたつ

た。便中濃度は比較的低値であり、BUN 30 mg/dl の1例では血中濃度が 34 mcg/ml と高かった。

臨床使用成績では腎盂炎 4 例全例有効、呼吸器感染症 3 例中、肺炎の 1 例は無効、他の 2 例有効、大腸炎全例有効、アンギーナ 1 例有効、リンパ節炎 1 例は無効、SBE の 1 例も無効と判定された。1 例に食欲不振、胃部膨満が訴えられた以外は、副作用はみとめられなかった。

### C-8) Cephalexin にかんする研究

(誌上发表)

上田 泰・松本文夫・中村 昇  
齊藤 篤・野田一雄・大森雅久  
古屋千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

Cephalexin について以下の諸検討を行なったので報告する。

- 1) 病巣由来 Coagulase 陽性ブ菌、大腸菌、肺炎桿菌などに対する本剤の感受性
- 2) 吸収および排泄
- 3) 臓器内濃度
- 4) 本剤の腎におよぼす影響、CET, CER との比較
- 5) 臨床成績、副作用

### C-9) Cephalexin に関する基礎ならびに臨床的研究

(誌上发表)

五味二郎・青柳昭雄・富岡 一  
小穴正治・満野嘉造・河合 健  
山田淑児・山田幸寛

慶応大学五味内科

Cephalexin について基礎ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

I 試験管内抗菌力：本学会指定の平板希釈法により Coagulase 陽性ブ菌 55 株に対する本剤の抗菌力を CER と比較しながら検討した。MIC の分布は 1.6 mcg/ml 12 株, 3.1 mcg/ml 17 株, 6.2 mcg/ml 9 株, 12.5 mcg/ml 9 株, 25 mcg/ml 3 株, 100 mcg/ml 以上 5 株であったが CER に比較して、いずれも 2~8 倍おとる成績であった。また CER 100 mcg/ml 以上に高度耐性を示した株に対しては、本剤もまた耐性であり本剤と CER は完全な交叉耐性を有するものと考えられた。

II 血中濃度および尿中回収率：健康成人男子 4 例に本剤 500 mg を朝食後 30 分に内服せしめた際の血中濃度ならびに尿中回収率を *Strept. hemolyticus D* による重

層法により測定した。なおこの際 Standard Curve は、血中濃度測定には、薬剤を pooled serum で希釈したものを、尿中回収率測定には薬剤を pH 7.4 の Buffer で希釈したものをを用いたが、この両者の間には著しい差はみとめられなかった。1 時間後の血中濃度は最高 22 mcg/ml であった。平均血中濃度は 1 時間 12.6, 2 時間 9.9 mcg/ml であり、6 時間後では 1 例が 1.1 mcg/ml を示したのみで他は測定不能であった。尿中への排出は、6 時間までに投与量の 82~100% が回収され、6~12 時間の間には 3~9 が排出されたにすぎなかった。

III 血清蛋白との結合率：平衡透析法を用いて本剤と馬血清蛋白との結合率を測定した。すなわち Visking Tube を用い、内液を本剤 10 mcg/ml の馬血清清液 4 ml, 外液を pH 7.4 のリン酸 Buffer 16 ml として、9°C 48 時間平衡透析を行なった後、内、外液中薬剤濃度を COOK 株を用いた重層法により測定し結合率を算出した。本剤の馬血清蛋白との結合率は 39.9% であり CER の 69.3% に比し低率であった。

IV 臨床成績：各種感染症患者 15 例に本剤 1 日 2 g を投与し臨床効果を検討した。症例は、気管支拡張症 4 例、気管支炎 6 例、肺炎 1 例、肺膿瘍 1 例、腎盂炎 2 例、白血病+急性咽頭炎 1 例である。投与期間は 4~35 日である。15 例中有効 12 例、無効 3 例であった。無効 3 例のうち 2 例は気管支拡張症、1 例は気管支炎であった。副作用としては、腎盂炎の 1 例に薬疹をみとめたが投与中止後すみやかに発疹は消失している。また、白血病+急性咽頭炎の症例は、本剤を 35 日間の長期にわたって使用した例であるが、投与開始後 20 日目に GOT, GPT が上昇し、35 日目には、GOT, GPT 共 300 単位以上となつたため投与を中止した。中止後約 2 週間で、GOT, GPT は正常化している。

### C-10) Cephalexin の内科領域における使用経験

(誌上发表)

古屋暁一・国吉昭英  
国立東京第一病院内科

Cephalosporin 系新抗生物質 Cephalexin の提供をうけ、内科分野でみられた各種の感染症に使用し、一部の症例については薬剤投与後の血中濃度を測定し、次のような結果を得た。

疾患は、呼吸器感染症 8 例、尿路感染症 3 例、急性リンパ腺炎、胆のう炎、亜急性細菌性心内膜炎のおの 1 例、計 14 例である。

薬剤投与法は、CEX-S カプセル (250 mg) 経口で、1

日量 1.0~4.5 g, 大多数は 1.0~2.0 g(分 4, 毎 6 時間)である。

臨床効果の判定は, 一般臨床所見, 各種検査成績の変動を基礎として, なるべく客観的にこれを行なった。

その結果, 呼吸器感染症では 8 例中 6 例に有効, 尿路感染症は 3 例すべてに有効, 胆のう炎 1 例もまた有効と認めて然るべき, 何らかの臨床所見もしくは検査成績の改善がみられた。急性リンパ腺炎(系統的)の 1 例は効果不明, 呼吸器感染症の 2 例および亜急性細菌性心内膜炎の 1 例では無効と判定された。後者は血液中から *Staph. epidermidis* が 1 回のみ分離されたが, 発熱, 貧血, 脾腫, 白血球増多, 好中球増多, 心雑音などが認められ, 臨床的には定型的な SBE で, 分離菌は CER に耐性(Disc)であつた(事後, 他剤で完治している)。CEX は初め 2.0 g, 3 日間, ついで 4.5 g, 3.5 日間投与されたが, 全く何らの症状改善が認められていない。

副作用として, 食思不振, 嘔気が各 1 例にみられた。調べた範囲内では肝機能・腎機能に障害はなかつた。CEX 1 g 経口投与後, 血中濃度を 7 例で測定したが, ピークは 60~120 分の間にあり, 平均 26.0 mcg/ml 程度であり, およそ 6 時間で痕跡となる。喀痰量の多い気管支炎の 1 例で 1 g 投与後, 1~2 時に集めた喀痰中の濃度を測定したが検出できなかつた。

### C-11) Cephalexin の基礎的臨床的検討

(誌上发表)

中川 圭一・福井 洸  
可部順三郎・中沢 浩亮  
東京共済病院内科

新抗生剤 Cephalexin について以下の諸検討を行なった。

- 1) コアグラエゼ陽性ブドウ球菌および大腸菌に対する抗菌力の CER, CET, CEG との比較。
- 2) 250 mg および 500 mg 投与時の吸収および排泄。
- 3) 内科領域諸種感染症に対する臨床成績。

### C-12) 内科領域における Cephalexin 投与の経験

(誌上发表)

勝 正孝・藤森一平・小川順一  
伊藤周治・島田佐伸  
川崎市立病院内科

Cephalexin は Cephalosporin 系抗生剤の 1 つとして登場し, 経口投与可能な点を特徴とされる。我々は本剤

の基礎的検討ならびに内科領域の感染症に対する本剤使用の成績についての結果を報告する。

#### I 基礎的検討

a) 血中濃度 *B. subtilis* PCI 219 株を用いたカップ法により, 健康人 3 例について本剤 1 g を空腹時に 1 回内服してその血中濃度を測定した。ピークは 1 時間後にみられ, 最高 21 mcg/ml に達し, 2 時間後には平均 12.5 mcg/ml, 4 時間後に 3 mcg/ml 認め, 8 時間後は測定されなかつた。

b) 尿中排泄 尿中排泄については 1 g 1 回内服で, 4 時間後に 80% 前後, 8 時間では 98% くらい排泄を認めた。

c) 抗菌力 尿路感染の原因菌である *E. coli* 10 株について, 本剤および他の抗生剤の感受性を調べた。CEX については 10 株中 8 株が 12.5 mcg/ml の MIC であり, 他の 2 株は 3.23, 25 mcg/ml であつた。

#### II 臨床的検討

尿路感染 18 例, 気道感染 14 例(気管支肺炎 5 例, PAD 3 例, 気管支拡張症 1 例, 腺窩性アンギーナ 5 例), 亜急性細菌性心内膜炎 2 例, 敗血症 1 例, 食中毒 1 例, 胆のう炎 1 例と, 37 例の感染症に本剤を使用した。

投与方法は症例により異なっているが 1 日に 1.0~3.0 g を用いたのが大部分であり, 亜急性細菌性心内膜炎 2 例には 4.0~8.0 g の大量を用いた。投与期間は 4 日から長きは 52 日間に及んでいる。

成績は尿路感染 18 例中 13 例有効, 5 例が無効であり, 気道感染では気管支肺炎 5 例, 気管支拡張症 1 例, 腺窩性アンギーナ 5 例とすべて有効であり, PAP の 3 例は本疾患の自然経過を考慮して無判定とした。亜急性細菌性心内膜炎 2 例のうち 1 例に本剤を 4 g 20 日間, 8 g 32 日間内服させて治癒させた。他の 1 例は無効であつた。敗血症(エンテロバクターによる)1 例に本剤 1 g を内服させたが無効であつた。その他ネズミチフス菌による食中毒 1 例も有効であり, 急性胆のう炎 1 例は他の抗生剤を併用してそれによる効果も考えられたのでこれも無判定とした。以上 37 例中有効 26 例(70.3% の有効率), 無効 7 例, 無判定 4 例であつた。

しかしながら, 症例数も比較的少なくこれだけの結果から本剤の評価を下すには早計であるが, 亜急性細菌性心内膜炎の 1 例に本剤のみの内服で軽快させたことは特筆に値すると思われる。

副作用については, かなり大量長期間用いた症例もあるが, 特に認められず, 2 例に S-GOT, S-GPT の上昇がみとめられたが, 本剤の影響によるものかどうかは極めて疑わしい。

### C-13) Cephalexin の基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

木下康民・山作房之輔・薄田芳丸  
土田 亮・渡 部 信・武田 元  
北原克之・鈴木 啓元

新潟大学第二内科  
貝 沼 知 男  
新潟労災病院内科

1. 抗菌力：日本化学療法学会の規準による抗菌力試験の結果、*Staphylococcus aureus* 19 株の MIC は 0.78 ~ 6.25 mcg/ml で、うち 14 株は 3.12 mcg/ml であった。各種グラム陰性桿菌 63 株の MIC は 3.12 mcg/ml 1 株、6.25 mcg/ml 8 株、12.5 mcg/ml 18 株、25 mcg/ml 8 株、50 mcg/ml 1 株、100 mcg/ml 3 株、>100 mcg/ml 24 株で、グラム陽性菌、陰性菌の双方に抗菌力を認めた。標準菌の MIC は *Staph. aureus* 209 P < 0.78 mcg/ml, *E. coli* NIHJ 25 mcg/ml であった。

2. 腎毒性試験：体重 150 g 前後の雌雄大黒ネズミ 1 群 10 匹ずつに CEX 1,000 mg/kg/day および 200 mg/kg/day を 60 日間内服させた。両群の間に体重増加、実験終了屠殺時の BUN に差はなく、腎組織像に異常なく、腎毒性は認められなかった。

3. 吸収・排泄：*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とし、培地、検体の pH は 6.5 に補正して薄層 Cup 法により CEX 1,000 mg 内服時の血中、尿中濃度を測定した。血中濃度測定時の Standard は血清を用いた。腎機能正常者 3 例の平均血中濃度ピークは 1 時間後の 36.5 mcg/ml, T/2 は 1 時間、尿中回収率 (9 時間) は 69%, 腎クリアランス 70 ml/min. で GFR < 10 ml/min. の高度腎機能障害例 4 例の平均血中濃度ピークは 3 時間後 86 mcg/ml, T/2 は 15.8 時間、尿中回収率は 4%, 腎クリアランス 6 ml/min. で、腎障害例では腎からの排泄不良による血中濃度の上昇と T/2 延長が認められた。腎不全例に CEX 1,000 mg 内服約 3 時間後から Kiil 型人工腎を開始した血液透析例 3 例の平均 T/2 は 4 時間、同様にして行なった腹膜灌流例 3 例の平均 T/2 は 6.3 時間、灌流液中への回収率は 30%, 腹膜クリアランスは 15 ml/min. で、人工透析により CEX は血中から除去され、T/2 の短縮が認められた。

4. 臨床例：各種感染症 15 例に CEX を使用した。1 日量は 2~1 g を 3~4 回に分けて内服させ、使用日数は 5~55 日であった。肺炎 6 例は全例有効、肺化膿症 3 例は 2 例有効、1 例無効、慢性気管支炎 1 例無効、扁桃

肺炎 1 例有効、急性腎盂炎 2 例中 1 例有効、1 例やや有効、異型肺炎 2 例は全て無効であった。異型肺炎は病原体検索を行なっていないが、寒冷凝集反応が上昇しており、Virus によるにせよ、*Mycoplasma* によるにせよ CEX の作用機序では無効であるべきで、使用の適応外の疾患と思われた。

### C-14) Cephalexin および Cephaloglycin に関する基礎的臨床的研究 (続報)

(誌上発表)

岸川基明・後藤 幸夫・山本俊幸  
小沼 賢・堤 泰昭・岡本 靖  
岡田和彦・春日井将夫・花木英和  
名古屋市立大学岸川内科

私共は第 16 回本学会中日本支部総会において Cephalexin (CEX) および Cephaloglycin (CEG) の試験管内抗菌力、血中濃度および尿中排泄などについて発表した。今回は主として呼吸器系および尿路系の内科的感染症に対する両剤の臨床効果について報告する。臨床効果の判定には自、他覚症状の消失あるいは改善をみたものを有効、自、他覚症状の何れか一方の消失あるいは改善をみたものをやや有効、症状の改善をみないかあるいは増悪したものを無効、として判定した。

CEX の臨床効果：対象は主として外来通院の咽頭炎および扁桃炎 9 例、気管支炎および気管支肺炎 9 例、膀胱炎 2 例の計 20 例の内科的感染症患者である。

投与量および投与方法は CEX 1 日 2 g (ただし膀胱炎の 1 例では 1 日 4 g) を分 4 投与し、投与日数は 2 日から 12 日間である。

投与成績について前述の判定基準に従がって判定すると咽頭炎および扁桃炎では有効 3 例、やや有効 5 例、無効 1 例であり、気管支炎および気管支肺炎では有効 4 例、やや有効 4 例、無効 2 例となり、膀胱炎は 2 例とも有効であった。

以上、CEX 投与の 20 症例について有効率は 85% と高率であったが、比較的重症であった気管支肺炎の 2 例には無効であった。

CEG の臨床効果：対象は CEX と同様外来通院の扁桃炎 6 例、気管支炎および気管支肺炎 8 例、膀胱炎 4 例、腎盂炎 2 例の計 20 例の比較的軽症患者である。

投与量および投与方法は CEG 1 日 2 g (ただし扁桃炎の 1 例では 1 日 1 g) を分 4 投与し、投与日数は 3 日から 19 日間である。

投与成績は扁桃炎では有効 5 例、やや有効 1 例であり、気管支炎および気管支肺炎では有効 3 例、やや有効 4 例、

無効1例であり、膀胱炎および腎盂炎では有効4例、無効2例であった。

以上、CEG投与の20症例について有効率は85%とCEXと同様高率であったが、気管支拡張症に合併した気管支炎の1例、糖尿病および前立腺癌術後（留置カテーテル施行中）に合併した膀胱炎の1例、子宮頸管炎および腔カンディダ症に合併した腎盂炎の1例など比較的重症感染症には無効であった。

副作用についてはCEXおよびCEG投与の40症例中CEX投与（4g）の扁桃炎の1例に軽度の食思不振、悪気を来し、CEG投与（20g）の扁桃炎の1例に全身皮膚に粟粒大の皮膚発疹を来し、CEG投与（8g）の気管支炎の1例に軽度の胸やけを認めたが、何れも投薬の中止により速やかに軽快した。

以上の結果から、両剤ともに比較的軽症の内科的感染症に対してかなりの効果が期待できるものと考えられる。また、臨床効果については両剤の差はほとんどみられなかつたが、症例を加えて検討したい。

### C-15) Cephalexinの基礎的臨床的研究

(誌上発表)

大久保 澁・藤本安男・岡本緩子  
東田 二郎・牧野純子  
関西医大内科

1. 病的材料から分離の大腸菌、黄色ブドウ球菌に対するCephalexinの最小発育阻止濃度。
2. ラットに経口投与時の臓器内濃度。
3. 家兎におけるCephalexinの胆汁内排泄。
4. 健康成人に経口投与時の血中濃度ならびに尿中排泄。
5. 各種感染症に対するCephalexinの臨床効果。

### C-16) Cephalexinにかんする基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭  
赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士  
羽田 回・塩田憲三  
大阪市立大学医学部第一内科

7-Aminocephalosporanic acid から新しく合成されたCephalosporin系抗生剤Cephalexin(以下、CEXと略す)について、基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に使用した成績を報告する。

- 1) 抗菌力：病巣分離ブドウ球菌、大腸菌および肺炎

桿菌に対するCEXの抗菌力をCERおよびCETの抗菌力と比較した。感受性測定法は日本化学療法学会標準法である。

ブドウ球菌90株中85株は1.56~12.5mcg/mlのCEXにより発育が阻止される。この成績はCERおよびCETのMICが大部分のブ菌に対して0.78mcg/ml以下である成績に比してかなり劣るものである。

大腸菌21株中16株、肺炎桿菌24株中17株は6.25~25mcg/mlのCEXにより発育が阻止される。この成績もCERの抗菌力よりやや劣るものであるが、ブ菌の場合に比してCEXとCERおよびCETの間の抗菌力の差は少ない。

CEXの抗菌力は、感受性測定培地のpHを6.5にした場合、pH7.0に比して約2倍増強する。

2) 試験管内耐性上昇：Staphyloc. aureus FDA 209 PおよびE. coli NIHJのCEX、CERおよびCETに対する耐性獲得状態をBHI(pH7.0)を用い増量継代培養法により検討した結果、CERおよびCETに比して、CEXに対する耐性が速やかに上昇する成績を得た。

3) 吸収・排泄：健康成人に1回500mgのCEXを経口投与した場合の血清中濃度のピークは投与後30分~1時間に存在し、3例の平均値は30分後12.3mcg/ml、1時間後14.5mcg/ml、2時間後2.8mcg/ml、4時間後0.3mcg/ml、6時間後traceである。

6時間内の尿中回収率は平均86%を示した。

4) 臨床成績：急性細菌性心内膜炎1例、亜急性細菌性心内膜炎2例、急性扁桃炎1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症2例、気管支肺炎6例、肺癌に併発した肺化膿症2例、急性膀胱炎2例、腎盂膀胱炎2例、腎盂腎炎3例、計25例にCEXを投与した。

投与量は心内膜炎の1例に1日4gを投与した以外は全て1日1.0~2.0gであり、1日量を4分割し、6時間毎に経口投与した。

細菌性心内膜炎は全て無効に終つたが、呼吸器感染症および尿路感染症にはかなり優れた効果を示した。

全例25例中、著効12例、有効5例、無効8例である。

副作用として、細菌性心内膜炎に対して1日4gの投与に際し、悪心、嘔吐を来した以外、内服に伴なう胃腸障害はなく、肝、腎機能、血液像に異常を示した症例は認められなかつた。

以上の成績により、本剤は経口投与により効果を示すCephalosporin系抗生剤であるがin vitroの抗菌力および臨床成績からみて、重症感染症に対する効果はCER或いはCETより劣ると考えられる。

## C-17) Cephalexin に関する臨床的研究

(誌上发表)

河盛勇造・西沢夏生

国立泉北病院

Cephalexin (CEX) を臨床に用いるため、予じめその試験管内抗菌力および投与後血清中濃度、同血清抗菌力を検討した。その結果、ブ菌に対する MIC は、日本化学療法学会標準法によつて 0.78~1.56 mcg/ml で、CER よりも明らかに低度であつたが、大腸菌などグラム陰性桿菌に対しては、CER に匹敵した。CEX 500 mg 内服後の血清中濃度を CER 500 mg 筋注後と比較した結果、前者では 1 時間後に最高 18% 程度を示し、後者による約 50 mcg/ml に比して低く、8 時間後においても、明らかな差が認められた。またこれら 1 時間後血清のブ菌に対する抗菌力は、20 倍希釈まで証明され、CER 投与後血清の 40 倍希釈に比し、低度と判定された。

内科的感染症 8 例に CEX を投与し、ほぼ期待どおりの効果が得られた。

## C-18) Cephalexin に関する基礎的臨床的研究

(誌上发表)

徳臣晴比古・副島林造・野津手晴男

熊本大学徳臣内科

1) 試験管内抗菌力：Cephalexin (CEX) の病巣分離菌に対する抗菌力を HIA 平板希釈法により検討した結果、ブドウ球菌では 1.6~6.25 mcg/ml で発育阻止を認め、CER に比しかなり抗菌力の低下が認められるが、大腸菌、肺炎桿菌に対してはそれぞれ 6.25~50 mcg/ml の MIC を示し CER とほぼ匹敵する成績が得られた。

2) 血中濃度：CEX 500 mg および 1,000 mg 経口投与後 30 分 1, 2, 4, 6 時間毎に採血して測定した結果、1 時間後に最高値 (12.5~14 mcg/ml) を示すが 6 時間後には全例 1 mcg/ml 以下に低下する。

3) 臨床治療成績：呼吸器感染症 4 例、尿路感染症 5 例に CEX を投与し、治療効果を検討した結果、7 例に有効であり、特に副作用は認められなかつた。

## C-19) 小児科領域に於ける Cephalexin の基礎的臨床的検討

(誌上发表)

藤井良知・紺野昌俊・岡田一穂

八森 啓・生方公子

東大分院小児科

先ず小児科領域の感染症から分離されたコアグララーゼ陽性ブドウ球菌、大腸菌、*Klebsiella* について Cephalexin の抗菌力を CER, AB-PC および他の常用抗生物質と比較検討した。

次に、乳児および幼児・学童について、Cephalexin を 1 回 25 mg/kg 経口投与時の血中濃度および尿中排泄率を測定した。血中濃度は乳児では peak は 10 mcg/ml 前後、幼児、学童では 20 mcg/ml 前後であり、尿中への排泄はそれぞれ 50%, 70% 前後であつた。

臨床使用成績は、病原性大腸菌性下痢症を含めて約 40 例に使用し、極めて良好な成績が得られた。

## C-20) 小児科領域における Cephalexin に関するその後の検討

(誌上发表)

中沢 進・岡 秀

佐藤 肇・遠藤 一

都立荏原病院小児科、昭和大学小児科

近岡 秀次郎

高津中央病院小児科

新井 蔵吉

昭和大学中研細菌部

## 1) 臨床分離株に対する MIC

以下の小児患者材料から分離した菌種に対する MIC を化学療法学会法によつて検討した。コアグララーゼ陽性ブ菌 87 株では  $\leq 1.56$  mcg/ml 19.5%, 3.12, 57.5%, 6.25, 15%, 12.5, 6.9%, 病原大腸菌では 3.12, 2.1%, 6.25, 22.9%, 12.5, 60.4%, 25, 8.3%, 赤痢菌 60 株では 3.12, 11.7%, 6.25, 70%, 12.5, 11.7% であつた。

## 2) 血中濃度

溶連菌 Cook 株を標示菌とする重層法によつて測定した。4 名の学童の平均血中濃度は以下のとおりであつた (15~20 mg/kg 投与)。

1 時間	2	4	6
13.4 mg/ml	5.4	1.8	0.2

## 3) 尿中排泄量

6 時間内に投与量の約 70~80% が活性の状態で排泄された。

#### 4) 便中含有量の測定

1 日 1.25~3.0 g, 2~3 回に分割, 1~2 日間投与後の便中含有量は測定不能かまたは 8.5~40 mcg/g 間にあつて低値で内服によつて速やかに吸収されることが明らかにされた。便中含有量測定には 10 倍稀釈, 10,000 回転 15 分後の上澄を使用した。

#### 5) マウス, プ菌腹腔内感染治療成績の比較

Smith 株 10 MLD を腹腔内に感染後 2 時間目に 40~0.078 mg/kg 間の CEX, MPI-PC, Rifampicin の内服を行ない生存率を比較した結果では CEX の効果が最も高かつた。

6) 小児急性感染症 6 疾患 50 例を本剤の内服を主体として治療した結果は以下のとおりであつた。急性上気道感染症で溶連菌, 常用抗生剤耐性ブ菌を起因菌とした病型によく本剤の内服は奏効した。各種抗生剤無反応の腺窩性扁桃炎にも本剤は著効を奏した。猩紅熱では翌日から平温に復し, 3~4 日目から咽頭粘液培養上溶連菌は消失した。気管支炎, 気管支肺炎では本剤 7~12 日間の使用で自, 他覚的所見は好転した。溶連菌を起因菌とした急性顎下リンパ腺炎も本剤約 1 週間内外の投与によつて大半好転した。今回の治療症例から分離した溶連菌の CEX の MIC は 1.56, ブ菌では 1.56~3.12 mcg/ml であつた。全症例に対する本剤の有効率は約 80% で, 副作用はみられなかつた。この際の 1 日の投与量は 50 mg/kg 以上であつた。細菌性赤痢に対する治療成績に就いては現在検討中である。

#### 7) 小児用 Syrup 製剤に関する検討

小児用 Dry Syrup 服用後の血中濃度 (5 名平均) は以下のとおりで, 年少小児でも服用は容易であり, 臨床効果も Cap. の場合と類似していた。

Dry Syrup (CEX として 15~20 mg/kg) 内服後の小児血中濃度

1 時間	3	6
9.2 mcg/ml	1.9	0.5

### C-21) 小児科領域における Cephalexin-Glaxo の臨床成績

(誌上発表)

水原 春 郎・八 坂 篤  
川崎市立病院小児科

われわれは患児 22 名, 男 11 名, 女 11 名に Cephalexin-Glaxo (CEX-T) を 60 mg/kg/day の内服を行ない, その臨床成績について検討した。

成績は, 疾患別に見ると, 急性咽頭炎 2 例は, 1 例著効, 他の 1 例は原病にネフローゼがあり, CEX-T 服用で蕁麻疹をおこしたので中止, 気管支炎 2 例は 1 例有効, 1 例はやや有効であつた。肺炎は 3 例中 2 例に有効, 1 例は CER に変更して回復したので無効とした。原発性非定型肺炎 2 例はいずれも有効, 中耳炎の 1 例は著効, また急性化膿性頸部リンパ腺炎は切開排膿を併用したので判定不能とした。瘍の 2 例はいずれも有効, 肺炎性髄膜炎 1 例は無効であつた。膀胱炎 1 例も菌は消失した。粘膜性皮膚症候群の 1 例は判定不能であつた。猩紅熱 5 例はいずれも著効を呈した。以上, 有効率は 80% であつた。

副作用は 22 例中 1 例に CEX 投与直後に蕁麻疹を生じたものがあつた。菌を検出したものは 10 例であり, 耐性のものはなかつた。

### C-22) 小児科領域における Cephalexin の基礎的並びに臨床的検討

(誌上発表)

西村忠史・浅谷泰規・小谷 泰  
大阪医大小児科

Cephalosporin C 系の経口剤 Cephalexin (CEX) の小児科領域における基礎的並びに臨床的検討を行ない, 次の結果をえた。Coagulase 陽性ブ菌 32 株について平板希釈法で CER 感受性をしらべ, 抗菌力に及ぼす諸因子の検討を行なつた。培地 pH については普通寒天 pH 6.6 と heart infusion agar pH 7.4 で接種菌量を培養菌原液と 100 倍希釈菌液を用い, 培養時間を 18 時間, 24 時間で実験を行なつた。感受性分布ピークは原液接種, 培地 pH 6.6 では 6.25 mcg/ml, pH 7.4 では 12.5 mcg/ml 100 倍希釈菌液接種時では培地 pH 6.6 で 1.56 mcg/ml pH 7.4, 3.13 mcg/ml で培養時間では差はみとめられない。すなわち接種菌量に関しては原液接種の場合より 100 倍希釈菌液接種の場合のほうが 2 濃度段階抗菌力は強く現われる。次に培養時間の抗菌力に対する影響をみると普通寒天 (pH 6.6) では CER と Cephaloglycin (CEG) とを比較した場合と CEX はほとんど影響はみとめられないが, CEG は原液接種時のみ 24 時間培養で抗菌力が 1 段階劣る。また heart infusion agar (pH 7.4) では CEX は原液接種 24 時間培養で抗菌力は 18 時間培養に比し, 1 濃度段階劣るようである。とくにこの傾向は著明で 100 倍希釈菌液接種時でも pH 6.6 培地の場合よりその程度は強い。Heart infusion agar (pH 7.4) を用い原液接種で 24 時間培養における CEX, CEG, CER, CET の感性分布をみると, 感受性ピー

クは CEX 12.5~25 mcg/ml, CEG 25 mcg/ml, CER 0.78 mcg/ml, CET 0.2 mcg/ml である。次に CEX の吸収・排泄については健康小児 3 例を対象とし血中濃度、尿中排泄量を測定した。すなわち測定は川上・島居氏重層法で行ない *Streptococcus hemolyticus* 伝研株を検定菌とした。2 例に 500 mg 1 回投与時の血中濃度ピークは 1 時間平均 17.5 mcg/ml, 4 時間 2.5 mcg/ml, 6 時間後にはほとんど検出されなかつた。250 mg 1 回投与時の血中濃度ピークは 1 時間で 10.1 mcg/ml, 4 時間後には測定不能であつた。尿中排泄では、2 例に対し 500 mg 1 回投与した場合 12 時間までの排泄率はそれぞれ 73.2%, 83.6% で、250 mg 1 回投与時は 89% であつた。治療成績は、気道感染症 10 例、腸管系感染症 5 例、膿痂疹、急性頸部リンパ腺炎各 1 例、計 17 例について検討した。年令 1 カ月~6 年 8 カ月の小児で 17 例中 13 例には 5 倍散剤で、4 例には錠剤投与した。投与量は気道感染症には 1 日 30~65 mg/kg, 腸管系感染症 1 日 50~82 mg/kg で散剤は 1 日 4 回分服、錠剤は 1 日 3~4 回分服 2~10 日間投与した。治療効果は有効 13 例、無効 4 例で気道感染症では有効 8 例、無効 2 例で有効率は 80%, 腸管系感染症では有効 3 例、無効 2 例であつた。なお副作用と思われるものはなかつた。

### C-23) 外科領域における Cephalexin について

(誌上発表)

川上 郁・岩本英男  
大島聰彦・鷹取睦美  
日大石山外科

Cephalexin について、抗菌力、血中濃度、尿中排泄、臨床使用成績を検討した。

#### 1) 抗菌スペクトラム

*Staphylococcus* は 1.56~3.12 mcg/ml, *Streptococcus* は 3.12~50 mcg/ml, *E. coli* は 3.12~12.5 mcg/ml でそれぞれ発育を阻止された。

#### 2) 病巣分離黄色ブドウ菌 (50 株) の感受性分布

全株が Cephalexin の 3.12~25 mcg/ml によつて発育が阻止された。

#### 3) 血中濃度

空腹時 500 mg 内服の血中濃度は、30 分で最高濃度平均 13.6 mcg/ml に達し、6 時間後にはほとんど検出されなくなる。空腹時 250 mg 内服後 30 分で最高濃度平均 8.0 mcg/ml であつた。

食後 500 mg 経口投与後には、2 時間で最高濃度平均 4.5 mcg/ml であつた。

#### 4) 尿中排泄

6 時間までの尿中回収率 41.8~95.8% であつた。

#### 5) 臨床成績

外科疾患 30 例に使用し、有効率 83.3% であつた。

### C-24) Cephalexin の外科領域における検討

(誌上発表)

石井良治・石引久弥  
大菅志郎・田中豊治  
慶応義塾大学医学部外科(島田信勝教授)

Cephalexin に関する基礎的および外科領域における臨床成績を検討したので報告する。

病巣由来 *Staph. aur.* の CEX に対する MIC 分布を寒天平板を用いた 100 mcg/ml からの倍数希釈法でみると 1.56~12.5 mcg/ml に存在し、CER と比較すると 4~6 希釈段階感受性は低く分布している。

*B. subtilis* PCI-219 を指示菌とする重層法により健康成人男子に 250 mg および 500 mg を経口投与し血中濃度を経時的に追求した。各投与群ともに 1~2 時間後にピークに達し 250 mg 投与群では 6~9 mcg/ml, 500 mg 投与群では 8~16 mcg/ml であつた。6 時間後においてはほぼ消失したが、食後投与例では食前投与例に比し最高値は低いが血中からの消失はゆるやかであつた。

表在性軟部組織感染症 35 例に 1 日 0.25~2 g を経口投与し臨床効果をみた。病巣分離菌は *Staph. aur.* を主体とするものであつたが、35 例中 28 例に投与効果を認めた。なお副作用は全例にみられなかつた。

### C-25) 外科領域に於ける Cephalexin の使用経験

(誌上発表)

柴田清人・加藤剛美・伊藤忠夫  
水野貴夫・藤井修照・奥田泰夫  
名古屋市立大学第一外科(主任:柴田清人教授)

Cephalosporin C 系新抗生物質 Cephalexin に就いて我々の行なつた基礎的検討ならびに外科臨床使用経験を報告する。

1) 500 mg 経口投与による血中濃度は 1 時間で最高となり、7.3~15.3 mcg/ml を示し、9 時間では痕跡程度であつた。250 mg 経口投与では、同様 1 時間で最高となり、5.1~9.2 mcg/ml を示した。

2) 尿中には 500 mg, 250 mg とともに 3 時間までに

大量が排泄され、3～9 時間の排泄量は僅かであった。

3) 外科臨床 26 例に本剤を使用し、無効は 2 例のみで、高い有効率を示し、副作用は全く認められなかった。

なお本剤の外科的創液中濃度に関しても検討を加える。

### C-26) 外科領域における Cephalexin の臨床成績

(誌上発表)

橋本寿雄・酒井克治・岡本源八  
大阪市立大学第 2 外科

Cephalexin-S および Cephalexin-T の病巣由来細菌に対する抗菌力、内服後の血中、尿中、胆汁中濃度さらに尿中排泄を測定した。

また、外科的感染症約 150 例に本剤を投与し、その臨床成績を検討したので、分析して報告する。

### C-27) 整形外科的感染症に対する Cephalexin(CEX-T) の使用

(誌上発表)

菅野卓郎・宇田正長・原科孝雄  
川崎市立病院整形外科

新しい抗生剤 Cephalexin (CEX-T) を用いて、整形外科的感染症 16 例の治療を試みたので、ここに報告する。

対象は急性化膿性骨髄炎 3 例、急性化膿性関節炎および関節周囲炎 5 例、急性化膿性滑液囊炎 2 例、急性化膿性筋炎 1 例、脊椎脊髓疾患およびその他の疾患に合併した尿路感染症 5 例である。

投与量は成人に対しては 1 日 2～3 g、11 カ月の小児には 1 日 400 mg を 4 回に分服、使用期間は数日から最高 60 日で、使用総量は最高 180 g であった。

治療成績は、著効 1、有効 9、やや有効 3、無効 1、判定不能 2 で、有効率は 14 例中 10 例、71% であった。

副作用については、1 例に胃腸障害がみられたが投与中止後症状は消失した。血液、尿、肝障害所見などを呈したものもなかった。以上、CEX を種々の疾患に用いて有効な成績をおさめた。

### C-28) 産婦人科領域における Cephalexin の基礎的臨床的研究

(誌上発表)

水野重光・高田道夫・松田静治  
森操七郎・黒川徹男・上山卓也  
順天堂大学医学部産婦人科学教室

種々の検索を行ない、次の成績をえた。

#### 1. 感受性

*Staph. aureus* に対する CEX の MIC の山は 1.56～3.12 mcg/ml に、*E. coli* では 6.25～12.5 mcg/ml、*Proteus* においては 12.5～25 mcg/ml にあり、*Strept. fecalis*、*Pseudomonas* では全て耐性である。

#### 2. 体液、臓器内濃度

化学療法学会の規準に従がい、下記濃度を測定した。

##### 1) 血中濃度、尿中排泄

500 mg 1 回経口投与時のピークは 1 時間にあり、4 時間後には急速に減少して 8 時間後にはすでに測定不能である。1,000 mg 1 回投与では約 2 倍の最高血中濃度を認めるが、持続時間には大差がない。尿中排泄率はひじょうに高く、6～8 時間で 70～100% とほとんどがそのまま尿中に排泄され、各測定時における排泄ピークは約 1～2 時間にあり、4 時間以後は急速に減少している。

##### 2) 性器、臍帯血、羊水、乳汁中濃度

500 mg 1 回経口投与において子宮、卵巣、卵管内濃度は約 6 時間までの観察において 1 mcg/ml 以下と比較的低値である。

臍帯血中濃度は 33 例の検索において、約 30 分で既に移行が認められ、1 時間で 1～2 mcg/ml、2 時間で約 4 mcg/ml と母体血中濃度の約 1/2 を示し、以後 4 時間まで同様の濃度を維持して、5 時間以後は血中濃度と逆転し、約 7 時間まで測定可能である。その際の羊水中濃度は 2 時間で 1～4 mcg/ml に達し、以後 9 時間まで同様の濃度が維持されており、CEX は羊水中において安定である。

乳汁中濃度は 6 例では測定不能であり、測定毎に全搾乳を行なった 2 例では約 2 時間で 2.8～4.5 mcg/ml とピークが認められ、4 時間まではほぼ同濃度を維持し、8 時間では測定不能である。

#### 3. 臨床効果

内性器感染症 13 例、頸管淋 1 例、外陰膿瘍 4 例、術創感染 4 例、産褥乳腺炎 3 例、急性膀胱炎 51 例、慢性膀胱炎 5 例、子宮癌術後尿路感染 4 例、腎盂炎 4 例、計 82 例に CEX 1 日 1.0 g、1.5 g、2.0 g 投与を行ない良好な成績を得た。各種疾患別有効率は急性膀胱炎で 90

%以上と最もすぐれ、慢性膀胱炎、子宮頸癌術後尿路感染では50~60%、急性腎盂炎75%、内性器感染症80%、外陰膿瘍50%、術創化膿75%、産褥乳皰炎100%である。投与量別にみると重症内性器感染症、子宮癌術後尿路感染においては明らかに1日1.5g以上、2.0g程度の投与が必要であるが、急性膀胱炎では1.0g投与でも良好な成績を示している。

なお検出菌別に効果を観察し、検出菌MICと臨床効果とを対比検索した。

#### 4. 副作用

腎、肝機能は投与前後において1例を除き著変は認められず、消化器障害もほとんどなく、皮膚発疹も認められなかつた。

### C-29) Cephalexin の使用経験、主として尿路感染症に対して

(誌上発表)

山本 浩・長田 宏・浅岡 健  
川崎市立病院産婦人科

経口投与可能な新しい Cephalosporin C 系抗生剤、Cephalexin (CEX-T) を尿路感染症 50 例に使用し、検討した。

投与方法は原則として、1日3gを3回に分服し、4日間連続投与したが、症状により投与量ならびに投与期間をふやした。

原因菌は大腸菌 15 例を含めてグラム陰性桿菌によるものがほとんどであった。

治療効果は、著効 5 例、有効 28 例、やや有効 7 例、計 40 例 (80%) に有効であった。無効 6 例 (12%) は CEX 耐性菌による感染症であった。なお 4 例は投与後来院せず判定不能に終わったものである。

副作用は、最高 54g 使用を含めて、治療にわずかに GOT の上昇および A/G 比の下降が認められた他は、胃腸障害、発疹等を来した症例は全くなかつた。

以上、本剤は尿路感染症に対して充分有効な薬剤であると考えられる。

### C-30) 産婦人科領域における Cephalexin (Glaxo-Torii) の検討

(誌上発表)

徳田 源市・金尾 昌明  
中野 義雄・今村 元彦  
京都府立医科大学産婦人科  
(主任：徳田源市教授)

Cephalosporin C 系の新抗生物質 Cephalexin (Gla-

xo-Torii) について基礎的臨床的検討を行なった結果を報告する。

#### 1) 抗菌力

病巣からの分離菌について AB-PC, AC-98, CER, CET, CP との比較を行なった。

#### 2) 血中濃度、尿中排泄

500 mg 1 回経口投与 1 例、1,000 mg 1 回経口投与 4 例で後者の平均は Peak が 1 時間で 15.0 mcg/ml であった。尿中排泄は 6 時間までにほとんど行なわれ、平均 80.8% の高値を示した。

#### 3) 体内分布

乳汁中濃度、臍帯血および羊水移行、性器内濃度について測定した。

#### 4) 臨床使用成績

17 例中 12 例 (70%) に有効で、しかも子宮癌術後の難治性尿路感染症にも有効例を見た。

### C-31) Cephalexin に関する研究

(誌上発表)

青河 寛次・加村 弘幸  
神戸中央病院産婦人科  
山路 邦彦  
近畿母児感染症センター  
奥村 次郎・小林 森作  
国立舞鶴病院

合成 Cephalosporin C 内服剤である Cephalexin (CEX) につき、以下の知見をえたので報告する。

#### 1. 体内濃度

健康婦人につき、*Streptococcus haemolyticus* を被検菌とする重層法を用い、その体内濃度を測定した。CEX 1 回 250 mg, 500 mg, 1,000 mg 空腹時および 500 mg 食後投与で、その Peak level はそれぞれ  $5.9 \pm 1.5$  mcg/ml,  $14.8 \pm 3.0$  mcg/ml,  $26.4 \pm 4.2$  mcg/ml および  $5.4 \pm 1.5$  mcg/ml であり、Peak time は空腹時投与：1 時間、食後投与：2 時間である。すなわち、CEX は投与量にしたがい血中に高濃度に吸収され、その Half life は 54~60 分である。

このさいの Urinary recovery (0~12 時) は空腹時投与で  $88.9 \pm 4.7 \sim 83.6 \pm 3.5\%$ 、食後投与で  $69.6 \pm 15.5\%$  である。

いつぼう、CEX 連続投与時には、毎 6 時間隔でほぼ一定の体内濃度を維持した。

#### 2. 抗菌作用

最近の臨床分離株のうち、病ブ菌および大腸菌各 100 株を、Plate-agar 法により CEX・CER・CET に対する

感受性を測定した。病ブ菌に対し CEX は、3.12 mcg/ml を Peak とし 1.56~12.5 mcg/ml に 90% が分布した。また、大腸菌に対し、12.5 mcg/ml を Peak とし 6.25~25 mcg/ml に 76% が分布した。

### 3. 臨床試用成績

CEX の臨床投与量を決めるため、尿路感染に対し Double blind test を実施した。すなわち、非合併性尿路感染には、CEX 1g/日投与群と 2g/日投与群内には有効率の差はないが、合併性尿路感染には、CEX 2g/日投与群がすぐれていた。

CEX 1日 1g ずつ7日間投与群では40例中3例、2g 投与群では40例中5例に副作用をみとめ、これらはすべて胃腸症状であった。しかし、臨床検査成績では、血液・肝・尿などに特に異常をみとめなかつた。

## C-32) 産婦人科領域における Cephalexin (Glaxo) の検討

(誌上発表)

湯 浅 充 雄  
姫路赤十字病院産婦人科

Cephalosporin C 系抗生物質に属し高い経口吸収率を示す新抗生物質の Cephalexin (Glaxo) について産婦人科領域感染症の臨床使用成績ならびに吸収排泄、病原菌に対する感受性等について検討したので報告する。また尿中の代謝産物について Cephaloridine, Cephalothin 等と比較して Cephalexin について Paper Chromatograph, Bioautograph で検討したのであわせて報告する。

## C-33) 尿路感染症に対する Cephalexin の基礎的、臨床的研究

(誌上発表)

西村洋司・宮村隆三  
足立卓三・高安久雄  
東大泌尿器科

Cephalexin 500 mg 1回内服時の血中、尿中および腎組織内濃度を Cup 法によつて健康人と腎機能障害者について測定し、比較検討した。

また各種尿路感染症に対する臨床効果についても検討を行なつたので、その成績を報告する。

## C-34) 泌尿器科領域に於ける Cephalexin の応用

(誌上発表)

大越正秋・名出頼男  
川村 猛・鈴木恵三  
慶大泌尿器科

我々は昨年(1975)の東日本支部総会において、Cephalexin の泌尿器科領域における応用として、基礎的研究(細菌学的研究、吸収排泄)および、急性単純性尿路感染症を対象とした治療経験を発表した。今回は、その後追加して行なつた慢性症を対象とした治療経験を主として、発表する。

## C-35) 泌尿器科領域における Cephalexin の使用経験

(誌上発表)

生亀芳雄・工藤三郎・小川秀弥  
関東通信病院泌尿器科

我々は今回、急性腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎ならびに単純性尿道炎などの泌尿器感染症に本剤を使用したもので、その投与形式、治療効果、副作用などについて報告するが、同時に本剤のディスク感受性についても言及する。

## C-36) Cephalexin-Glaxo 使用成績

(誌上発表)

山本泰秀・石川博義  
川崎市立病院泌尿器科

Cephalexin-Glaxo の使用方法は、6時間毎 1 capsule、1日 2g 内服を標準とした。

症例は、急性腎盂腎炎 8名、慢性腎盂腎炎 3名、急性膀胱炎 4名、慢性膀胱炎 7名、非淋菌性尿道炎 2名、前立腺炎 2名、計 26名である。使用成績は、有効 14例、やや有効 7例、無効 5例で有効率は 81% である。そのうち菌の改善したもの 15例、無効 6例、自覚症状の改善したもの 19例、無効 6例であった。

急性疾患 12例中有効 9例(75%)、慢性疾患 14例中有効 5例(35.7%) の成績であった。

分離菌は *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* など分離菌 21例中 15例まではグラム陰性桿菌である。*E. coli* は 6例中 5例に有効であった。

また、CEX の精液移行濃度について測定したところ、

CEX は前立腺組織中に高濃度に浸透することが考えられ、前立腺炎、尿道炎の治療に有効と思われる。

副作用については、1例に軽度の口渇、1例に肝機能障害が見られたが、投与中止により消失した。

### C-37) 尿路感染症に対する Cephalexin の応用

(誌上発表)

石神 襄次・原 信二  
三田 俊彦・福田 泰久  
神戸大学泌尿器科

経口 Cephalosporin 系製剤である Cephalexin を諸種の尿路感染症に使用し、その臨床効果を観察するとともに、経口投与時の血中濃度、尿中排泄率を測定し、また併せて尿路から分離した各種菌に対する抗菌力を検索したので報告する。

#### 1. 臨床効果

80例の尿路感染症に使用し、著効56例、有効11例、無効13例、有効率83.7%の成績を得た。

#### 2. 血中濃度

CEX 0.5g, 1.0g 1回投与後の血中濃度のピークは1時間後にあり、それぞれ16.2 mcg/ml, 24.5 mcg/mlを示し、その後急速に減少し、持続は4時間まで認められた。

#### 2. 尿中排泄

CEX 1.0g 1回投与した場合の尿中排泄率は極めて良く、6時間までに80%以上の排泄を認めた。

#### 4. 抗菌力

ブ球菌、大腸菌、変形菌、肺桿菌に対する抗菌力は CEX に比して悪く、その程度は1/2~1/4であった。

#### 5. 副作用

特記すべきものを認めなかつた。

### C-38) 泌尿器科領域における Cephalexin の使用経験

(誌上発表)

新島端夫・荒木 徹・近藤捷嘉  
岡山大学泌尿器科

Cephalexin について、基礎的検討および臨床的使用の結果、とくに、腎機能障害例に投与した場合の血中濃度および尿中排泄を検討した結果とを報告した。

なお、詳細は原著にて発表する。

### C-39) Cephalexin の各種尿路感染症に対する臨床効果

(誌上発表)

百瀬俊郎・熊沢浄一・檜橋勝利  
日高正昭・清原宏彦  
九州大学泌尿器科

合成セファロsporin C 製剤のうち、セファロリジン、セファロシンの尿路感染症に対する有用性についてはすでに広く認められている。しかしこれらは経口投与では効果なく、筋注あるいは静注によらねばならず、外来症例にはあまり使用できないのが欠点であった。今回新しく経口摂取可能な合成セファロsporin C 系製剤セファレキシンが開発された。われわれも本剤を各種尿路感染症に使用してみた。その結果、1g 投与群では単純性尿路感染症20例中有効16例(有効率80%)、複雑性尿路感染症4例ではすべて無効であった。2g 投与群では単純性9例中有効7例(有効率78%)、複雑性11例中有効3例(有効率27%)であった。

細菌学的な効果を検討してみると、*Staphylococcus* は12株中10株消失2株存続し、*Streptococcus faecalis* 1株は存続していた。*E. coli* は23株中消失8株、存続11株、菌交代現象を起したものの4株であった。*Proteus* は5株すべて存続し、*Pseudomonas* は3株中2株存続、1株は菌交代現象で *Proteus* に交代した。*Klebsiella* の1株も *Proteus* に菌交代をなしていた。すなわち細菌学的治癒率は18/45(40%)となる。

なお、健康33才男子1名と12才の女子2名に本剤250mgを、30才と39才の男子各1名と高度腎機能障害患者42才男子1名に本剤500mgを経口投与し、その血中濃度と尿中排泄率を測定した。測定方法は *Streptococcus hemolyticus* D による重層法により行なつた。全例食後投与であるが250mg 投与例はすべて血中濃度は投与後1時間目に最高に達し(10.0, 8.0, 8.0 mcg/ml)、尿中排泄率はきわめてよく8時間目までに107.8, 94.5, 99.3%を認めた。500mg 投与例では健康成人2名のうち1名は30分目、他の1名は1時間目に最高血中濃度に達し(16.4, 13.2 mcg/ml)、尿中排泄は8時間目までに110.8, 94.3%の排泄率を認めた。

高度腎機能障害者1名は30分目に6.6 mcg/mlの最高血中濃度に達し、8時間目に1.5 mcg/ml あつたが32時間目にもほぼ同程度(1.6 mcg/ml)の血中濃度を認めていた。

なお、副作用は1例に食欲不振をみたのであり、投与中止により翌日からこの症状は消失した。

### C-40) Cephalexin の尿路感染症に於ける使用経験

(誌上发表)

岡元健一郎・角田和之・坂本日朗  
鹿児島大学泌尿器科学教室

新経口 Cephalosporin 系製剤である Cephalexin を種々の尿路感染症 42 症例に投与した。

1日 1g 投与群では、単純性膀胱炎 11 例、急性腎盂腎炎 2 例、淋菌性尿道炎 3 例、単純性尿道炎 1 例の計 17 症例に対しては全例に著効、有効をみた。複雑性膀胱炎と慢性腎盂腎炎の 16 例中 8 例に著効、有効で半数は無効であった。1日 2g 投与群では複雑性膀胱炎、慢性腎盂腎炎 9 例中 6 例に著効、有効を経験した。従がつて単純性尿路感染症の場合 1日 1g 投与で十分な効果を期待できると考えるが、複雑性尿路感染症の場合は 1日 2g 投与のほうがよいと思う。

副作用は 1日 1g 投与、2g 投与でもほとんどなかった。次に基礎的検討では血中移行は吸収が早く 1 時間後に最高値をえた。尿中排泄は 6 時間までに 60.6% の回収率をえ、高率であった。CEX と CER または CET との感受性相関はほとんどすべての分離菌に高度の相関を認めた。

### C-41) Cephalexin に関する基礎的臨床的研究

(誌上发表)

岩沢武彦・木戸勉  
札幌通信病院耳鼻咽喉科

新 Cephalosporin C 系抗生物質 Cephalexin の試験管内抗菌力は、化膿性中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株に対して、寒天平板希釈法で 0.19~100 mcg/ml にわたり広く分布し、とくに 1.56~6.25 mcg/ml (67%) に MIC が集中していたが、CER, CET より感受性が劣っていた。また、病巣分離の溶血性レンサ球菌、緑膿菌、変形菌、大腸菌などについても抗菌力を検討した。その他、抗菌力におよぼす諸因子の影響、ブドウ球菌に対する CEX と PC-G, CER, CET などとの交叉耐性、CEX 10 mg/ml 水溶液の安定性についても述べる。健康成人の CEX 500 mg 内服後の血中濃度は、重層法で 1 時間後に peak に達し、8 時間後にはほとんど消失していた。また、健康成人の 500 mg 内服後の尿中排泄、組織内(口蓋扁桃、上顎洞粘膜)移行濃度などを調べた結果についても発表する。耳鼻咽喉科領域の代

表的感染症に対して、CEX 1日 1.5~2.0 g(3~4 回)内服させた結果、すぐれた臨床成績をえた。また、CEX 内服に際して臨床的副作用はまったく経験しなかつた。なお、CEX 1 週間以内の短期間投与例では、Audiogram には悪影響をおよぼさなかつた。

### C-42) Cephalexin の眼科的応用

(誌上发表)

三国政吉・大石正夫・周田茂雄  
今井正雄・高橋篁子  
新潟大眼科教室

Cephalexin (CEX) の眼科的応用に関する基礎的ならびに臨床実験を行ない、次の成績を得た。

1) 教室保存株に対する CEX の抗菌力は、K-W 菌 50 mcg/ml, M-A 菌 0.2 mcg/ml, 肺炎球菌 1.56~5 mcg/ml, ジフテリー菌 0.39~1.56 mcg/ml, 淋菌 0.2 mcg/ml, レンサ球菌 0.39~50 mcg/ml, ブドウ球菌 0.78~1.56 mcg/ml および緑膿菌 >100 mcg/ml である。

2) 病巣分離の *Staph. aur.* 92 株に対する感受性は 0.5~5 mcg/ml に分布し、分布の山は 2.5 mcg/ml にあつて 53 株 (57.6%) がこれを占めている。

PC をはじめ従来の各種抗生剤に高度耐性を示す菌株は CEX の 5 mcg/ml 以下に発育を阻止されている。

3) 健康成人 3 名に本剤 500 mg を 1 回経口投与して血中濃度の推移を調べた。3 例とも peak は 1 時間にあつて 17.0~20.0 mcg/ml (平均 18.7 mcg/ml) に達し、以後急減して 6 時間後も 0.6~0.9 mcg/ml (平均 0.8 mcg/ml) を示し、8 時間後には証明されない。

#### 4) 眼内移行

成熟家兎眼を用いて眼内移行を調べた。本剤 50 mg/kg を直接腹腔内に投与した際の前房内濃度は 2 時間後 peak 値 (2.3 mcg/ml) に達し、以後漸減して 4 時間後も 1.2 mcg/ml を示し、6 時間後は測定不能であった。同時に測定した血中濃度との比、前房、血清比は 6.4~39.8% であつた。同様経口投与後 2 時間および 4 時間にそれぞれ眼球を摘出して眼組織内濃度を測定した。2 時間値では前眼部、眼内部組織ともかなり良好な移行濃度を示し、4 時間値では 2 時間値の約 1/2 量の移行濃度を認めた。

#### 5) 臨床成績

各種眼化膿症 22 例に、本剤を成人には 1日 2.0 g, 小児に 1.0 g をそれぞれ 4 回分服投与して経過を観察した。

*Staph. aur.* による外麦粒腫 9 例には 4~5 日、総量

4.0~10.0 g を使用して、2 例著効、6 例有効、1 例やや効の成績が得られた。内麦粒腫 6 例に対しては 4~6 日間に 4.0~12.0 g を投与し著効 1、有効 3、やや効 1 および無効 1 の効果を示した。慢性涙囊炎 2 例は *Pneumococcus* と *Staph. aur.* を証明したもので、涙囊洗滌を併用しながら本剤を 6~7 日間、12~14 g 内服させて 2 例とも涙囊貯溜液は水様透明となつた。急性涙囊炎の 1 例は *Staph. aur.* 性のもので本剤を 7 日間、14.0 g 使用してやや効果が認められた。角膜異物の 2 例は異物除去後に感染防止のため本剤を投与したもので、5 日間 10.0 g を投与し術後感染防止に有効であつた。角膜潰瘍の 2 例中、*Staph. aur.* を検出した 1 例は本剤が有効に作用したが、他の 1 例はグラム陰性桿菌を証明したもので無効であつた。

以上、副作用として 2 例に食欲不振がみられたほか、アレルギーその他の重篤なものは 1 例もみられなかつた。

#### C-43) 皮膚科領域における Cephalexin の使用経験

(誌上発表)

谷奥喜平・荒田次郎・藤原慎一  
徳丸伸之・三好 薫・小玉 肇  
岡山大学皮膚科

詳細は原著として報告する。

#### C-44) 皮膚科領域に於ける Cephalexin の検討

(誌上発表)

樋口謙太郎・五島 応 安  
村本 修 敬・栗田 諒 一  
九州大学皮膚科

Cephalexin (CEX) の試験管内抗菌力、ブドウ球菌のマウス皮下感染治療実験成績、および臨床成績についてのべる。

試験管内抗菌力では病巣分離の黄ブ菌 84 株に対しては MIC 3.13 mcg/ml 39 株、6.25 mcg/ml 21 株、12.5 mcg/ml 14 株とその大多数が 3.13~12.5 mcg の間にあつた。

*Proteus mirabilis* の 3 種に対してはすべて 12.5 mcg/ml であつたが緑膿菌および *Strept. faecalis* に対しては 100 mcg/ml 以上の値をしめした。

ブ菌皮下感染治療実験では MIC 3.13 mcg/ml の 2 株、6.25 mcg/ml の 1 株ではかなりの効果を認めたが、12.5 mcg/ml の 1 株では効果は認められなかつた。

臨床成績では膿皮症患者 21 例に投与を行なつた。傾向としては分離菌の MIC 3.13 mcg/ml までは明らかな効果があつたが、6.25 mcg/ml では効果は充分ではなかつた。

12.5 mcg/ml では効果は若干劣る症例もあつた。この点かなり動物実験の成績と一致した。

#### C-45) 産婦人科領域における Cephalexin の臨床的検討

(誌上発表)

張 南 薫・砂田 裕 和  
伊藤 達 也・斎藤 忠 明  
昭和大学医学部産婦人科

Cephalexin について、血中濃度、母乳中濃度、臍帯血移行濃度、尿中排泄、産婦人科的感染症に対する臨床効果を検討し、報告する。