

### 3. 皮膚・軟部組織感染症, 骨・関節感染症, 耳鼻咽喉感染症, 眼感染症, 口腔感染症 および術後感染防止

追加発言 (皮膚・軟部組織感染症, 術後感染防止)

石井良治

慶応義塾大学外科

皮膚・軟部組織感染症については従来検討されたブロンに有効な薬剤と同様に良い成績がみられる。これはこの部の炎症の時期的特徴として急性期には薬剤の病巣移行の良いことにもよる。

手術創の感染防止についての外科の成績がないのは残念であるが、縫合された局所の状態は感染予防として術後に抗生剤投与を行なうには不利な病態となつているので、汚染度の高い場合には、汚染菌に適応した薬剤を投与しても感染が発生してくる。すなわち薬剤の創面移行がさまたげられるために、軟部組織感染症ほどには効果の現れ難いことがよくみられる。また予防的化学療法の有効適応範囲は汚染細菌と生体の防禦力との関連々係によつて比較的せまい範囲内に限られることが考えられる。

この点からみて、私の発言分担範囲を越えて申し訳ないが、口腔外科や眼科の術後感染予防成績が良好であることは印象的である。この分野では予防的化学療法が一般外科領域よりはるかに適応性があるように感じられる。

追加発言 (骨・関節感染症)

大戸輝也

慈恵医大整形外科

関節液内濃度：3例の関節水腫を有する患者について、血中濃度と関節液内濃度を経時的に測定した。検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い薄層カップ法によつた。筋注後の血中濃度のピークは1時間のもの1例、2時間のもの2例あり (平均2時間 26.2 mcg/ml)、関節液では (平均2時間 16.1 mcg/ml) 移行がやや遅い傾向がみられた。血中濃度のピークが2時間である2例はともに70才をこえる症例で、なんらかの影響が考えられる。その反面、筋注後6時間でもまだかなり高い血中・関節腔内濃度を示した。

臨床成績：骨関節の感染症9例に投与し、著効・有効・やや有効・無効の4段階に分けて検討した。少数例のため結論を出すのは早いですが、検出された菌はブ菌で、いずれも KM に対してかなり感受性がよいにも拘わらず、有効6例、やや有効3例で、効果としては期待したほどではない。これは MIC が KM よりやや劣つてい

るためとも考えられる。吾々の症例は慢性例が多く難治性であることを考慮すれば、無効例のなかつたことにも注目すべきであろう。また1例に1日2g 75日間の連続投与を行なつた症例があり、投与前後の audiometer の検査を行なつているが、変化はみられなかつた。この点、聴力障害を起す危険性が低いとすれば、整形外科領域のように難治性で長期投与を余儀なくされる場合には、この薬剤の利点があるのではないかと考える。

追加発言 (眼感染症)

葉田野博

東北大眼科

外眼部感染症 (麦粒腫, 炎性霰粒腫, 眼瞼蜂窩織炎, 涙囊炎) 18例, 角膜感染症 (角膜浸潤, 角膜潰瘍) 8例に Vistamycin を1回 0.5~1.0g を1日1~2回を筋注で投与し、その効果を検討した。検討症例は東北大眼科, 新潟大眼科の2研究機関のものである。

外眼部感染症に対して本剤を1~7日間投与し、総投与量 1.0~7.0g で著効5例, 有効9例, やや有効1例, 不明1例, 無効2例を示し、有効率は83%であつた。角膜感染症に対しては本日3~13日間の投与、総投与量 3.0~13.0g, 有効6例, 不明1例, 無効1例を示し、有効率75%であつた。また本剤の使用にあつては副作用は全く認められなかつた。

外眼部感染症および角膜感染症に対する効果は前者に対して効果が多く認められる。これは起炎菌の感受性や炎症の重篤度によつて種々ではあるが、血中および角膜内の移行濃度の差によるものと思われる。

## 一般講演

### A 1~5 化学療法的基础 I

#### A-1 七員環イミダゾロンの DNA 合成 阻害

福田富弥・堀越達郎

千大医口腔外科

遠藤典子・三浦義彰

千大医第1生化学

サイクロヘキシイミダゾールはベンツイミダゾールのベンゼン核が七員環になつたものでアメトヘパゾンはその誘導体の1つである。この薬を放射線と併用して投与すると口腔がんの治療に効果があるという報告があり、その作用機序を研究した。

ネズミ肝の部分切除の DNA に際して、アメトヘパゾンの投与は早期にチミジンキナーゼ活性をたかめ DNA

合成の時期を早めるが、合成率の低下がみられる。これに対しネズミの腹水肝癌 AH 130 の培養に七員環イミダゾロンを加えると、チミジンキナーゼ活性には影響なく、DNA 合成 ( $^3\text{H}$ チミジンの DNA へのとりこみ) はかなり抑制する。これはアメトヘパゾンなどの DNA ポリメラーゼ活性の抑制作用によることが証明された。

すなわちアメトヘパゾンの作用は正常細胞の場合とがん細胞との場合とはかなり異なっており、がん細胞に対して DNA ポリメラーゼの抑制はあるが、チミジンキナーゼの阻害はみられない。DNA ポリメラーゼが修復酵素であることを考えると放射線療法の併用が効果がある事実をよく説明するものと思われる。

### A-2 抗生物質の蛋白結合能 (胎児, 臍帯血, 成人の各アルブミンについて) の比較)

村山隆志・滝本昌俊  
丸山静男・吉岡 一  
北海道大学小児科  
松田正二・藤本征一郎  
同産婦人科

抗生物質の蛋白結合性は、特に新生児期にビリルビンとの競合の面で重要な問題である。

ZAIFIRIN らは PORTER & WATER らの HBABA 法により種々の抗生物質のアルブミン結合能を調べ報告した。

私達は今回彼らの追試を行なうと共に、胎児, 臍帯血, 成人の各アルブミンについて比較検討した。胎児アルブミンは北大第一生化学 小林邦彦氏から分与を受けた。臍帯血, 成人血は数人分をプールし硫酸による塩析を行なった。各アルブミンは  $\alpha$ -globulin は完全に落ちているが  $\alpha, \beta$  は少し残存していた。

方法は ZAIFIRIN らの方法に従った。

結果は彼らの成績と異なり、ノボピオンシで 22 mcg/ml で 5~10%, 360 mcg/ml で 15% の抑制率で 3 者間に差はなかつた。

MPI-PC では 21 mcg/ml で数 %, 342 mcg/ml でも 10% をこえない。

CER はほとんど結合しない。

リファマイシンでは、彼らは 100 mcg/ml で 50% 以上の抑制率としているがその 3 倍の 330 mcg/ml でもほとんど影響を受けない。mol 濃度からいつても彼らのように 50% 以上の抑制率にはなりえず彼らの成績をそのまま信ずるわけにいかない。

HBABA 法は抗生物質の蛋白結合能をみるのに良い方

法とはいえない。今回の方法にかぎつていうと胎児, 臍帯血, 成人血の 3 者間に差は認められなかつた。

### A-3 Methicillin および Oxacillin 系 PC の $\beta$ -Lactamase 阻害効果について (第 3 報)

石山俊次・中山一誠・岩本英男  
岩井重富・鷹取睦美  
日本大学石山外科

基質 CEZ に対し、病巣由来高度耐性大腸菌, 変形菌, クロアーカ, ならびに耐性黄色ブ菌を用い、Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin を inhibitor として用い Agar plate dilution method で測定すると Cloxacillin の成績が最も優れ、黄色ブ菌に対しては、0.5 mcg/ml より効果が見られ、大腸菌に対しては、黄色ブ菌同様 0.5 mcg/ml より inhibitor 効果が見られ、10 mcg/ml より 100 mcg/ml の間では inhibitor 効果に差はない。変形菌に対しては、10 mcg/ml より著明な効果が見られるのに対し、クロアーカでは、20 mcg/ml の inhibitor を作用させることにより 800 mcg/ml 以上のものが 25 mcg/ml となる。次に酵素反応速度論的に解明すべく *E. coli* 1228 株より Cell bound  $\beta$ -Lactamase の抽出を行ない Iodometric assay により、速度論的定数  $K_m$  および阻害定数  $K_i$  を測定した。その結果 CEZ の *E. coli*  $\beta$ -Lactamase に対する  $K_m$  は  $2.18 \times 10^{-6}$  M であり、Cloxacillin の阻害定数  $K_i$  は  $1.26 \times 10^{-5}$  M, Oxacillin の  $K_i$  は  $2.71 \times 10^{-5}$  M, Methicillin の  $K_i$  は  $2.85 \times 10^{-5}$  M であつた。

### A-4 抗生物質の吸収排泄に対する Tanderil の影響 (第 2 報)

村川武雄・若井芳美・西田 実  
藤沢薬品(株)中央研究所

私達は Tanderil (TDL) と併用におけるペニシリン類の血清中濃度変化とその原因について検討を行ない、その結果は 44 年度総会においてすでに報告した。さらにこの問題についてウサギを用い検討したので報告する。

① MCI-PC の組織内濃度は肝では単独, 併用時間に著明な差はなく、腎では併用時のほうが高く、かつ、単独時その 30 分値と 60 分値は大差ないので比し、併用時では 60 分値がかなり高かつた。

② TDL 系以外の消炎剤ベンジダミン, インドメタシンについて併用効果を検討したがいずれも影響を認めなかつた。

③ ペニシリン以外の抗生剤, PAS, リファンピシン, セファレキシン, セファゾリンについて TDL との併用効果を調べペニシリン同様いずれも併用時, 血清中濃度の増加を認めた。

④ セファゾリンの血清中からの消失速度は単独時, 約 30 分に対し, TDL と併用時約 50 分で, また体内分布容量は単独, 併用時とも同じであった。これより TDL がセファゾリンの体内分布容量をおさえて血清中濃度を高めたのではなく, 消失速度を遅らせた結果生じたと考えられる。

⑤ 消失速度の影響を検討するため, cross over で 10 例につき, MCI-PC の腎クリアランスを測定し, 単独時 61.2 ml/min., 併用時 40.6 ml/min. となり, 腎クリアランスの低下を認めた。

⑥ ついで, イヌリン, P-アミノ馬尿酸を用い腎の TDL の影響部位について検討したが, さらにこれは検討を要する。

#### A-5 Tuberactinomycin のモルモット 聴器に及ぼす影響 (第 1 報)

吉沢宗敏・早野和夫

東洋醸造(株)研究部

秋吉正豊・佐藤喜一

東京医科歯科大学難聴研究施設病理部

Tuberactinomycin の聴器毒性を明らかにするために, モルモットに 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg を 28 日間連続筋肉注射した。同時に Viomycin, Kanamycin の同投与量とも比較した。聴力検査の結果は軽度の聴力障害が認められた。また組織学的検索では 400 mg/kg の投与量で蝸牛第 1 回転起始部の外有毛細胞の消失が見られた。このことから Tuberactinomycin は聴器毒性を有すると思われる。しかしその毒性の程度は Viomycin, Kanamycin と比較した場合, VM, KM ではるかに障害は強く, 有毛細胞の消失が蝸牛の第 1 回転から第 3 回転にまでおよぶものが多数見られた。

従がつて, Tuberactinomycin は聴器毒性を有するが, その毒性はひじょうに軽いと思われる。

#### B 6~15 化学療法的基础 II

#### B-6 ブ菌の薬剤耐性導入に伴うファージ型の変化についての実験的研究

木田益四郎・紺野昌俊・藤井良知

東大分院小児科

最近病巣から分離したブ菌には, 多剤耐性化の一方

ファージ型, 型別不能の菌が増加しているが, その機構を解明する目的で実験を行なった。Donor として TC, EM, CP に関する高度耐性菌 6 株を選び, Recipient として, それらに感性を有する菌株 12 株を選んだ。紫外線によつて Donor のプロファージを誘発させ, 得られた induced lysate を Recipient に導入した。選択培地は, TC 12.5 mcg/ml 含有の寒天平板とした。Transductant は 244 株あつた。同時に溶菌をみたが, 溶菌を起こす組合せと, 導入の頻度の高い組合せには関係が認められなかつた。導入頻度からみると, Recipient よりは Donor の影響を受け易いように思われる。TC と CP を同時に導入したものは 17 株中 17 株, TC と EM を同時に導入したものは, 1 株中 1 株, 2 株中 2 株, 2 株中 0 株, 45 株中 2 株と Donor によつて異なつた。しかし, これから, 各 Donor の遺伝的構造を推定することはできなかつた。また導入後ファージ型が型別不能になるものの割合は高く, 242 株中 203 株あつた。

Transductant のプロファージ型をみるために同じ菌で同じ実験をしたが, この時の Transductant は 37 株でその内ファージ型型別不能が 23 株であり, そのプロファージ型は, 80, 81, others が 16 株, 型別不能 3 株, others のみが 3 株, 81 と others が 1 株であつた。結論としては, 溶原化, 免疫, 現象がブ菌の疫学的性状解明の鍵になると思われた。

#### B-7 薬剤投与による耐性菌出現の機序 (無菌豚使用)

永井 裕・三橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

鈴木 要

群馬県畜産試験場

波岡 茂郎

農林省家畜衛生試験場

目的: 薬剤耐性菌発現機序の検討。実験動物に無菌豚を用い既知の菌を経口的に与え定着後薬剤を投与し耐性菌出現を経日的に調査し耐性菌出現を見た。また試験管内で同様の菌を薬剤処理して人工的に耐性菌を作り耐性伝達を見た。

実験材料: 無菌豚 8 頭, 投与菌 TC, CP, CLM いずれにも感受性の *E. coli* 4, 141, 37, 38, 3002, 3306, 3630, *Klebsiella* 3007 の 8 株。使用薬剤 Tetracycline (TC), Colistin methansulfonate (CLM), Chloramphenicol (CP)。

実験方法: 無菌豚を 2 頭ずつ無菌箱に飼育し試験菌を投与し定着確認後 1 区薬剤無投与, 2 区 CLM 4 mg/kg,

3区 TC 2 mg/kg, 4区 TC 4 mg/kg を14日間連続投与し経口的に菌を肛門から採取し耐性菌およびR因子の出現を調査した。また TC 投与終了後2日において CP 4 mg/kg を3, 4区に8日間投与し同様に検討を加えた。試験管内耐性上昇試験はL字試験管を用い8株の菌を薬剤低濃度 BHI broth から段階的に高濃度 broth に植えつけて耐性を獲得させたのち安定性のある耐性を持った菌の耐性伝達を接合により見た。

結果: TC 投与区と, CP 投与区から *E. coli*, *Klebsiella* 耐性菌およびR因子を分離したが, CLM 投与区からは全く分離を見なかつた。*E. coli* は薬剤投与第1日より TC 耐性として, また *Klebsiella* は第2日目より耐性菌の分離を見, 各菌種とも日増しに多くなつた。これらの *E. coli* 耐性株は人由来株の 3002 であり, 他の株はすべて感受性であつた。また試験管内での人工耐性獲得株は 3002, 3007, 3306 の3株が TC および CM に耐性になつた。伝達性獲得は 3002 が低頻度で伝達することがわかつた。以上のことから, 薬剤耐性菌発現の機序は菌が投与された薬剤に接触し突然変異して耐性菌となることがわかつた。また耐性の伝達性は耐性因子に伝達性因子 (T因子) が接合し出来ると考えられる。また同種の菌, 例えば *E. coli* の中でも 3002 のように耐性になりやすい菌と K-12, 3630 のようになりにくい菌があることがわかつた。薬剤にも TC, CP のように耐性が出現しやすい薬剤と CLM のように耐性が出来にくい薬剤があることがわかつた。

## B-8 測定条件の基準化による抗生物質体内濃度の比較検討 (その5)

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

測定条件の基準化による抗生物質体内濃度の比較検討の試みの1つとして, 今回は, 比較的新しい経口用抗生物質である Cephaloglycin, Cephalexin, Ampicillin, Thiophenicol, Nalidixic acid につき, 所定の実験方法にしたがい, Cross over test により追求した成績を報告する。

### a) 体内濃度の推移比較

通常の体内濃度測定法によると, 血中濃度 (Peak level) は, 通常量投与時に  $CEX=NA>TP>AMP=CEG$ , 倍量投与時に  $CEX>NA>TP=AMP>CEG$  である。

その尿中最高濃度 (0~2 時間尿) は,  $CEX>AMP=$

$TP>CEG>NA$ , または,  $CEX>AMP>TP=CEG>NA$  である。そして, 0~6 時間尿の尿中濃度では, 両投与量ともに  $CEX>AMP=TP=CEG>NA$  である。

### b) 体液希釈倍数による抗菌力比較

或る被検菌に対する体内希釈倍数による抗菌力を指標として, 薬剤の体内移行を追求した。

先ず, MIC: 0.1 mcg/ml の溶連菌に対する血清希釈倍数から, 抗生物質の血中濃度を比較すると, CEX, AMP ともに重層法による血中濃度に比例した抗菌力を示し, また, その Dose response も同様の推移をみとめた。これら両剤の Static activity と Cidal activity とは, ともに僅かな差しか示さなかつた。

いつぼう, 尿中濃度を, 各剤に MIC: 6.25 mcg/ml の *E. coli* を用いた尿希釈倍数による抗菌力で比較すると, その Static activity は  $CEX>AMP>TP>CEG>NA$  の順であるが, その Cidal activity は Cephalosporin C や合成 Penicillin にくらべ, TP・NA ではかなり著しい差を呈した。

## B-9 感受性ディスク法に関する研究 (第40報)

金 沢 裕  
新潟鉄道病院内科  
倉 又 利 夫  
同 薬剤科

感受性ディスク(D)法は簡易な操作でありながら, 培地中で連続的な濃度勾配をうる利点があり, 臨床検査として2, 3の利点を有することをさきに報告した。また同様な利点を利用して, 協力作用の検討に, 耐性菌の混在の推定に, 細菌の薬剤不活化能の検査に役立つことも知られている。われわれはさらに誘導耐性の検出, R-因子の検出に利用しうることを予報的に報告したが, 今回はその後の検討成績を紹介する。

被検菌を塗抹した平板の中心に誘導薬剤Dをおき, 培養2時間後にその周囲に被誘導薬剤Dをおいて培養後に出現した阻止円を観察する。中心部薬剤にふれて周辺部薬剤に対し耐性を獲得すれば, 中心部側の阻止円の縮小がみられるわけである。1969 分離黄色ブ菌 139 株中 EM 耐性株は4株 (29%) であり9株が EM により EM, OL, LM, SP, LCM に同時に誘導耐性を獲得することがみられ, 本法の有要性を確かめることができた。

グラム陰性桿菌の R-因子の検出法としては, Donor と Recipient 菌液を Recipient 選択培地上に重ねて培養し, 耐性コロニー出現の場合 R-因子陽性と判定した。その実験条件としては, おもに Recipient とし *E. coli*

K-12, Donor として耐性 *Shigella* を、酢酸ナトリウム寒天培地使用について検すると、培養菌液と、ブイヨン懸濁菌液で大差がなく、2菌液同時接種とあらかじめ混合培養(12時間)液使用で検出率に大差のないことがみられた。*E. coli* からの耐性伝達 Recipient 株としてサルモネラ(シモンズクエン酸ナトリウム寒天培地)の有用性を検したが、*Paratyphi B* ≡ *Typhi-murium* > *Enteritidis* の順に陽性率がよかつた。*Shigella* からの *E. coli* K-12 への耐性伝達(酢酸ナトリウム寒天培地使用)は高率(15/16)に成功したが、*E. coli* からの耐性伝達は、*Sal. paratyphi B* 1087(シモンズ培地)、*E. coli* ML 1410, NA-R(NA 含有ドリガルスキー改良培地)でも2~3/8であつた。したがつて *E. coli* に対するさらにすぐれた Recipient を見出す必要があると考えられ、この点の検討および本法による伝達頻度の決定など今後検討する予定である。

## B-10 Sulfa 剤感受性測定の再検討

——特に接種菌量の問題について——

野藤隆夫・一色義人  
五島瑛智子・桑原章吾  
東邦大学医学部微生物学教室

Sulfa 剤の抗菌力は測定培地中に含まれる拮抗物質によつて大きく変動することはよく知られているが、このほかに接種菌量によつても影響されることは、古くは1945年 WILSON が溶連菌で、また最近では三橋らが赤痢菌で報告している。

われわれも Sulfa 剤の抗菌力と接種菌量の関係につき *Staph. aureus*, *Str. pyogenes*, *E. coli* 等を使用して検討した結果、培養原液を接種菌液とした場合ほとんどの株が耐性値を示すが100分の1以下に菌量を下げると感性和耐性のグループが明りように区別でき安定した感受性値が得られた。このような MIC の変動は平板法、液体法ともに認められ  $10^5$  cells/ml 付近の接種菌量を境いとして急激に起こるのが特徴であつた。

そこで、薬剤含有培地における菌増殖曲線につき解析したところ、接種菌量の多少にかかわらず菌は同程度の作用を受けていることがわかり、MIC の変動は菌の発育の有無を肉眼で判定するために起こる見掛上の変化にすぎないことが推測された。

以上の成績から Sulfa 剤の抗菌力の測定には測定培地の種類のほかに接種菌量を考慮する必要があり、少くとも培養原液を100倍以上に希釈したものを接種菌液として使用することが望ましいと考える。

## B-11 抗生物質投与の Coombs 反応への影響

青河寛次・山路邦彦  
近畿母児感染症センター

抗生物質投与の COOMBS 反応への影響に関する研究のうち、今回は、合成 Cephalosporin C をめぐる臨床検討につき発表する。

1. CET : 4 g i. v. × 5 日間, CER : 3 g i. m. × 5 日間投与した自験 40 例のうち、薬剤投与後に直接 COOMBS 反応“(+)、±”程度の推移を少数例にみとめた。
2. しかし、GRALNICK・MALTHARS らの諸外国における報告にくらべ、かなり厳密な判定基準においても、自験例は遙かに低い発現頻度であつた。
3. 間接 COOMBS 反応はすべて陰性で、この点は外国報告に一致した。
4. COOMBS 反応は、routine な臨床検査ではあるが、たとい同一検体でも、その検査手技や判定法により、相当な動揺をもたらすことがある。
5. 直接 COOMBS 反応に影響したと思われる自験 4 例は、すべて BUN 上昇または、低蛋白血症が先行していた。
6. 自験例では、直接 COOMBS 反応と溶血との相関性は不明である。

## B-12 Lividomycin の抗結核作用についての基礎的研究

五味二郎・青柳昭雄・鳥飼勝隆  
山田幸寛・藤野忠彦  
慶応義塾大学医学部内科

*Streptomyces lividus* から分離された新抗生物質である Lividomycin の抗結核作用について基礎的研究を行なつたのでその成績を報告する。

### 1) 試験管内抗菌力

DUBOS-Albumin 半流動培地における本剤の H<sub>37</sub>Rv 株に対する最小発育阻止濃度は 0.6 mcg/ml であり KM とほぼ同等の値を示した。患者から新鮮分離した菌株に対する最小発育阻止濃度は 1.25~20 mcg/ml であり、KM 高度耐性菌株に対しては本剤の抗菌力は減弱した値を示した。

2) 試験管内耐性上昇および EB の耐性上昇に及ぼす本剤の影響

菌株は H<sub>37</sub>Rv 株、培地は DUBOS-Albumin 液体培地を使用して増量継代法によつた。本剤には継代 9 代目で

25 mcg/ml の耐性を示し、同時に行なつた KM は 100 mcg/ml であつた。EB 単独では 9 代目では 40 mcg/ml 耐性となるが、本剤 0.2 mcg/ml あるいは 0.3 mcg/ml を添加した際には EB の耐性は 2.5 mcg/ml であつた。

### 3) KM, VM, CPM との交叉耐性

KM 耐性に対しては部分耐性、本剤耐性には KM 耐性であり、VM とは交叉耐性が認められないと考える。

### 4) 血清蛋白結合および血中濃度

平衡透析法により馬血清蛋白と本剤の結合率を求めると 100 mcg/ml では 1.9~3.8% であり、50 mcg/ml では 12.9% であつた。次に体重 50 kg 成人に本剤 1 g 筋注した際の血中濃度を鳥居重層法で求めると最高血中濃度は 1 時間後に平均 42 mcg/ml であり、6 時間後にも 8.0 mcg/ml であつた。

### 5) マウス実験的結核症に対する治療効果

本剤の治療効果は対照無処置群に比すればすぐれていたが同量の KM 群、2 倍量の VM 治療群に較べ生存率はやや劣つた成績を示した。

## B-13 グラム陰性桿菌における感受性値と臨床効果——統報

深谷一太・北本 治  
東大医科研内科

前年度に引続き、GNB 研究会において、当病院からの分離株についてえられた抗生剤感受性値と臨床との関連について検討した。今回は同一症例において 2 回以上 GNB を分離して検査された例を選び出し、初回分離菌と抗生剤治療中ないし後に分離された菌について、使用抗生剤に対する感受性値を比較した。CP 投与例では 18 例中 7 例 39% に、初回分離のさい感性菌とされたものが、投与後においては耐性菌に代つていた。また最初から耐性菌とみなされる MAC 値を示したものが、さらに数値の上昇を来したような例が 5 例にみられた。同様の観察を TC について行なうと、15 例中 5 例に感性菌から耐性菌出現にかわり、KM では 11 例中 3 例、NA では 18 例中 8 例に同様の現象がみとめられた。各抗生剤による差はあまり顕著ではなかつた。検体別に集計すると尿では 51 例中上昇 16 例、胆汁 10 例中 5 例、膿 11 例中 6 例にみられ、尿ではやや耐性菌出現率が低い傾向を示した。なおこのような例 27 例中、使用した抗生剤以外の抗生剤に同時に耐性となつた例が 5 例にみられた。

## B-14 抗生剤の体内動態にかんする研究 (続報)

—Tritium labeled Tetracycline の  
腎病巣内濃度の検討—

上田 泰・嶋田甚五郎・松本文夫  
斎藤 篤・野田一雄・大森雅久  
小林千鶴子・柴 孝也・山路武久  
東京慈恵会医科大学上田内科

感染症に対して適正な化学療法を実施するには病巣における細菌と薬剤濃度との関係をも充分考慮する必要がある。そこで今回は Tritium labeled Tetracycline ( $H^3$ -TC) を実験的腎盂腎炎ラットに使用した際の腎病巣内および健常部での薬剤の動態を経時的に Autoradiogram および Radioassay で検討した。

### 実験材料および方法

体重 200~250 g の成熟ラットのオスに濃度  $1 \times 10^8$ /ml の *Proteus vulgaris* 菌液 0.1 ml をラットの左側腎に皮切開後直穿し、実験的腎盂腎炎ラットを作製した。10 日後に  $H^3$ -TC (272.6  $\mu$ Ci/mg) を 545.2  $\mu$ Ci/body 尾静脈より注射し、以後 15 分、30、60、120、240 および 480 分後に断頭瀉血により殺鼠した。Radioassay には血清および左側腎の病巣部と右側腎の健常部を pH 7.2 の磷酸緩衝液で 5 倍に希釈し、homogenize した乳靡上清を Solubilizer で処理後 Scintillator を加え Beckman Liquid Scintillation system LS 250 type で測定した。Macroautoradiogram は ULLBERG 法による切片を、Microautoradiogram には凍結乾燥切片を用い、DIPPING 法によつた。

### 成績

Macro および Microautoradiogram の観察で、1) 健常腎での  $H^3$ -TC 分布は腎皮質>腎髄質であり、2) その局在は尿細管上皮にみられ、3) 腎病巣炎症部では健常部より濃度が低いことが明示された。Radioassay で定量すると、4) 健常腎では 15 分後に 18.71  $\mu$ Ci/g の peak がみられ、以後漸減し 480 分後には 2.60  $\mu$ Ci/g となつた。5) 腎病巣部では 15 分後に 4.57  $\mu$ Ci/g の peak を示し、480 分後では 1.42  $\mu$ Ci/g で健常部にくらべて著しい低値を示した。組織移行率をみると、6) 腎健常部では 15 分後に 6.00、480 分後は 2.60 を示し、血清濃度が高い時に高値を示し、低くなるに従がつて移行率が低下した。7) 腎病巣部での組織移行率は 1.12~2.05 で、終始低かつた。

### 結語

比較的よく腎臓に集中する  $H^3$ -TC でも腎病巣部への

移行率は低い。しかし病巣部周囲の健常部への移行は高く、Autoradiogram ではその濃淡がモザイク状に観察された。

### B-15 腎不全時の抗生剤の体内動態 (第8報)

木下康民・山作房之輔・土田 亮  
武田 元・薄田 芳丸・庭山昌俊  
新潟大学医学部木下内科

#### 1) VSM の吸収・排泄

腎機能正常例の 500 mg 筋注後の最高血中濃度は 18.5 ~ 19.5 mcg/ml で 6~9 時間後血中から消失した。腎機能高度障害例では、高濃度に長時間血中に停滞し 48 時間後まで測定可能であった。9 時間後までの尿中回収率は、正常例では 45~82%、高度障害例では 22~38% であった。

2) VSM と Na alginate 液併用時の VSM の腎毒性、家兎を用いた成績では KM, KDM より軽度で SM と同程度であった。

#### 3) PC 系, Cephalosporin 系, Aminoglycoside 系抗生剤の腎機能に応じた投与方法

私どもがこれまでに各種腎機能障害患者に用いて測定した血中濃度推移、血中濃度半減期にもつぎ腎機能障害時の投与方法について検討した。PC 系の投与方法は正常例では CB-PC は 1.0 g を 4~6 時間毎, Hetacillin, AB-PC は 500 mg を 6~8 時間毎, Cer 10 ml/min 以下の乏尿例では CB-PC 24 時間毎, Hetacillin, AB-PC は 48 時間毎, 血液透析例では、透析終了後 AB-PC Hetacillin, のみ 500 mg 追加投与を行なう。Cephalosporin 系では、CER, CEZ, CEX 500 mg を 6~8 時間, CET は 1.0 g を 4~6 時間毎, 乏尿例では、CER 48 時間毎, CET 24 時間毎, CEZ, CEX は 36~48 時間毎, 血液透析例では透析終了後 CET を除き 500 mg 追加投与する。Aminoglycoside 系では、AMD の血中半減期が最も長く、KDM, VSM の順であった。正常例で AMD 350 mg 12 時間毎, KDM 200 mg, VSM 500 mg を 8~12 時間毎, 乏尿時には、AMD, KDM は 48~72 時間毎, 血液透析例では終了時に VSM のみ 500 mg 追加投与する。

### C 16~24 合成ペニシリン・セファロsporin

#### C-16 AB-PC と MPI-PC の点滴静注 による新生児血中濃度の推移

滝本昌俊・丸山静男・末広忠雄  
札幌天使病院小児科  
村山隆志・吉岡 一  
北大小児科

新生児に抗生剤を投与する際には、投与量、投与方法、代謝、排泄経路とその速度などが慎重に考慮されなければならない。

私達は数例の新生児について、AB-PC と MCI-PC の点滴静注による血中濃度の時間的推移をみたので報告する。方法は藤井-GROSSMANN のそれに従いが、採血は Heal puncture によつて行なつた。

AB-PC では Peak level に達するのが遅く、100 mg/kg/day, 15 ml/hr の速度で 3 時間で約 8 µg/ml の Peak level であつた。50 mg/kg/day, 15 ml/hr では Peak level に達するのがさらに遅く、約 4 時間半で、約 3 µg/ml の Peak level に達した。

尿中排泄も遅く、3 時間の尿中回収率は平均 13.7% であつた。MCI-PC の点滴では、蓄積傾向が強く、100 mg/kg/day では 270 分で未だ Peak level に達せず、50 mg/kg/day では 360 分でも Peak level に達しない。点滴中止後は約 3 時間で、濃度は 2/3 に減少した。100 mg/kg/day の速度では、3 時間の尿中回収率は 10.1% であつた。AB-PC と MCI-PC の間には明らかに腎による排泄に差があり、MCI-PC の大量投与あるいは点滴投与の際には、血中濃度に充分の注意を払う必要がある。

#### C-17 分子レベルよりみた、セファゾリンと蛋白の結合について (第1報)

森本行洋・村川武雄  
藤沢薬品中研

セファゾリンおよび対照薬物としてセファゾリンとほぼ同じ程度の蛋白結合率を示すセファロシン、ダイクロキサシリンについて、人血アルブミンとの間の結合を、分子レベルで議論をおこなつた。本報では各種スペクトルの解析から結合状態を推測した。

人血清アルブミンの旋光分散、円偏光 2 色性スペクトルは、セファゾリンを添加した場合でも、無添加の場合と比較して本質的な変化は認められず、セファゾリンはアルブミンの高次構造を変化させるような結合はしてい

ないと考えられる。このことは、他の2種の対照薬物についても同様であり、いずれも薬物による蛋白変性は認められない。

紫外吸収差スペクトルの測定結果から、セファゾリンは、血清アルブミン（球状と考えられている）の外部に露出しているチロシン残基と結合しているものと思われる。結合の本質は水素結合であろうと考えられるが詳細は不明である。いつぼう、セファロシン、ダイクロキサシリンについては、差スペクトルの結果からみて両者とも、チロシン残基は結合に関与していないということが推測される。

したがって、同じセファロスポリン誘導体でも置換基が変わることによつて、蛋白に対する結合様式も異なってくるものがあるようである。

### C-18 抗生物質の体液内濃度測定に関する再検討（第2報）Cephalosporin系薬剤について

石山俊次・坂部 孝・長崎 祥佑  
中山一誠・西岡伸也・岩本 英男  
岩井重富・大島聰彦・鷹取 睦美  
川辺隆道・鈴木邦夫・村上不二哉  
日大石山外科

血中濃度を表わす場合、血清蛋白非結合性のもののみでなく、結合したものを含めた全体の濃度を測定すべきであると考え、日本化学療法学会総会（岡山）では、Isoxazolyl系PCに関して、血中濃度を測定し、合せて蛋白結合について発表したが、今回はCephalosporin系薬剤について、同様に検討してみた。

標準曲線は、pH 8.0 P. B. S. と Moni-trol I 血清（乾燥人血清・米国デイト社）にて稀釈したものを用いた。Moni-trol 血清が人血清に代用可能なことは前回発表した。血中濃度は500 mg 空腹時経口後測定した。

CER は蛋白結合率約40%で、血中濃度はピークで Total 26.2 mcg/ml, free 18.0 mcg/ml, CET は蛋白結合率約80%で、ピークで Total 21.5 mcg/ml, free 4.8 mcg/ml, CEX は蛋白結合率約15%で、ピークで Total 18.8 mcg/ml, free 16.1 mcg/ml, CEZ は蛋白結合率約70%で、ピークで Total 38.0 mcg/ml, free 17.5 mcg/ml であり、CET, CEZ では Total に比し、free の濃度が著明に低く、血中濃度に関しては、total, free の両値を測定する意味が大である。

なお、血清検体を限外濾過し、free を直接測定したが、標準曲線による測定値と、多少のばらつきはあるが、ほぼ一致した。

近年、血清蛋白結合性の抗生物質が多い傾向がみられるが、その意味でも、蛋白結合の問題は、さらに、詳しい研究がまたれるであろう。

なお、合せて胆汁内濃度測定についての問題について一言述べた。

### C-19 Cefazolin の試験管内抗菌力と化膿性中耳炎に対する局所的応用に関する検討

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

Cefazolin (CEZ) は、Cephalosporin C 系の本邦産の新抗生物質である。CEZ の試験管内抗菌力は、各種標準菌株に対して寒天平板希釈法で、グラム陽性、陰性菌にも抗菌力を有し、broad spectrum を示した。また化膿性中耳炎耳漏から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して CEZ の抗菌力は、 $50 \leq 0.19$  mcg/ml にわたり広く分布し、とくに 0.39 mcg/ml に MIC の peak がみとめられ、CET, CER より劣るが、CEG, CEX より抗菌力はすぐれていた。他の病巣分離の *Strept. hemolyticus* 20 株、*Diplococcus pneumoniae* 3 株は 0.78 mcg/ml 以下の MIC を示し、*Proteus vulgaris* 14 株、*E. coli* 18 株、*Klebsiella pneumoniae* 9 株などは 6.25 mcg/ml 前後に MIC の集中がみられた。しかし *Pseudomonas aeruginosa* 52 株、*Aerobacter aerogenes* 4 株は 100 mcg/ml で発育を阻止しえなかつた。CEZ は、PC-G, AB-PC, CER, CET, CEX などと多少交叉耐性を示す傾向がみとめられた。また CEZ 2 mcg/ml 水溶液の安定性についても調べた。

急性および慢性化膿性中耳炎の局所化学療法にさいして、CEZ 20 mg/ml 水溶液を1日1回0.5 ml 点耳耳浴をおこなつた結果、CEZ のすぐれた治療効果をえたが、とくに CEZ の局所的応用で臨床的に副作用の発現はまったくみとめられなかつた。

## C-20 合成ペニシリンと合成セファロスポリンの併用の問題 (第4報)

難治性尿路感染症に対する応用

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

川村 猛

都立清瀬小児病院泌尿器科

名出 頼男・大越 正秋

慶応大学医学部泌尿器科

Penicillin および cephalosporin 系薬剤の耐性菌に対する synergistic action (協力作) に関する基礎的検討は、既に本学会において3回にわたり報告した。今回は、こうした検討をもとに、難治性尿路感染症21例について、併用療法を行ない、その臨床成績を報告した。

(1) 対象疾患 全症例21のうち、20例が複雑な基礎疾患を有する難治性尿路感染症である。このうち15例が *Pseudomonas*, *Rettingerella* 等の高度耐性菌による感染。5例が *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus* による感染。また1例は *Pseudomonas* による単純性感染症である。14例に留置カテーテルがある。(2) 投与薬剤 抗菌性薬剤として CER 13例, CET 3例, CEZ 1例, AB-PC 4例である。酵素阻害剤では、全例 DMP-PC を用いた。(3) 投与方法 大量投与 (両剤併せて 5~6g 以上) の場合は点滴投与, それ以下の場合は筋注投与である。(4) 投与量 初回より数日間は、原則として両剤を大量投与 (最高1日 CER 8g, DMP-PC, 8g)。効果をみて段階的に減少した。(5) 投与日数 175~185日が2例, 他は4~50日。(6) 治療成績 細菌学的効果では、*Pseudomonas* 感染群15例中、10例に有効であった。このうち完治したものは3例。無効5であった。*Klebsiella* 感染群では、5例中、有効3, 不明2であった。1例の *Pseudomonas* による単純性感染症は、有効で、完治した。臨床的には、21例中13例に有効であった。(7) 副作用 1例急性腎不全を招いたが、投与中止により軽快した。他の症例では、腎・肝機能、末梢血に異常をみなかった。結語 基礎的検討で、併用療法の有用性を実証したが、臨床的検討でも、かなり優れた成績を認めた。

## C-21 Cephalosporin 剤の腹膜灌流における動態

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤

野田一雄・大森雅久・小林千鶴子

山路武久・柴 孝也

東京慈恵医科大学上田内科

Cephalosporin 系抗生剤が種々開発されているが、その体内動態を検討するとそれぞれ異なった態度を示す成績が得られている。

今回私達は Cephalosporin 系抗生剤 (CER, CET, CEZ) の腹膜を介しての動態を知る目的で、慢性腎不全患者に腹膜灌流を施行した際、静脈内および腹腔内に薬剤を投与した場合の灌流内推移および血中濃度について検討した。

結果

(1) 血中濃度の推移

慢性腎不全患者に各剤 250 mg を静注したときの血中濃度は CER, CEZ, CET の順に高く、CER は腹膜灌流終了の10時間後でもなお 50 mcg/ml を示し、CET は5時間後 4 mcg/ml, 10時間後 2.5 mcg/ml とすみやかに減少した。これは CET の灌流液内濃度が低いことと考えあわせ、他臓器での排泄および代謝が他の2剤に比較して高いためと考えられる。また CEZ は CER, CET の中間型を示した。

(2) 灌流液内濃度

血中から腹腔への移行は CER がもつとも良好で、その回収率は10時間で 63.76% であった。これに対して他の2剤の回収率は低く、CEZ が 10.81%, CET が 3.93% であった。CER の腹腔内への高い移行率はその血中濃度が極めて高いためと推測され、腹腔内移行の良否の1因は血中濃度の高低にあるものと推測される。

(3) 灌流液内投与時の血中移行

CEZ, CET, CER の順に高濃度に移行した。これは血中→腹腔内移行とは異なった成績であり、腹腔内→血中移行には多少異なった動態が認められた。

## C-22 人工透析患者に於ける Cephalothin, Cephaloridine の投与に関する考察

高安久雄・水谷栄之・足立卓三

小磯謙吉・宮村隆三

東京大学泌尿器科

KIL 型人工腎により治療中の慢性腎不全患者5例に

つき、透析中および透析を行なっていない状態でのCET, CER 投与後の血中濃度およびその血清抗菌力を測定した。

CET は 1.0 g を静注, CER は 1.0 g を筋注し, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 時間後に採血した。血中濃度測定はカップ法によつた。血清抗菌力は *Staphylococcus aureus* FDA 209 P JC-1 および *Escherichia coli* NIHJ JC-2 に対し測定した。方法は各血清 0.5 ml を Trypticase Soy Broth にて 2 倍段階希釈し, その各々に前述の細菌  $10^4$ /ml の菌液を 0.04 ml 加え, 37°C, 20 時間培養後, 菌の発育をおさえた最高の希釈倍数を抗菌力として表わした。

#### 結果

##### 1. 血中濃度

CET 1.0 g 静注後, 1 時間値が最高で, 5 例平均では, 非透析中 67 mcg/ml, 透析中 43.7 mcg/ml であり, 72 時間値は, それぞれ 5.26 mcg/ml, 2.08 mcg/ml と長期間, 残存していた。CER 1.0 g 筋注後も, ほぼ同様な結果であり, 1 時間値は 5 例平均で, 非透析中 67 mcg/ml, 透析中で 43.7 mcg/ml であつた。72 時間値は, それぞれ 5.26, 2.08 mcg/ml であつた。CET, CER ともに投与後, 1 時間より 12 時間までは, 急勾配で低下し, その後, ゆるやかに低下する 2 相性の変化を示した。

##### 2. 血清抗菌力

CET, CER 投与後の血清抗菌力は, 209 P に対しては, 両薬剤とも高い希釈倍数を示し血中濃度に比例し, 高値を示した。72 時間後に於いても, 非透析時, 透析中ともに約 8 倍の希釈倍数であつた。NIHJ に対しては当然 209 P にくらべ低値を示し, CET は投与後, 24 時間で抗菌力がほとんど低下した。

#### C-23 難治性グラム陰性桿菌感染症に対する CB-PC の使用経験

伊藤周治・権田信之・小泉 宏  
藤森一平・勝 正孝

川崎市立病院内科

CB-PC については, 第 16 回日本化学療法学会で, 基礎的検討, および 18 例の各種感染症に対する効果についてすでに報告しているが, 今回, その後に経験した緑膿菌感染症および, 他の抗生剤で効果の得られなかつた難治なグラム陰性桿菌感染症 10 例についての成績をのべる。症例は川崎市立病院内科入院患者で, 敗血症 4 例, 腎盂腎炎 5 例, 胆のう炎 1 例である。敗血症の原因菌は, 2 例が *Pseudomonas*, 1 例が *Enterobacter*, 他

の 1 例は *Sal. typhimurium* であり, いずれも腎不全, 白血病, 再生不良性貧血と重篤な基礎疾患を有していた。投与量は 1 日最高 6 g から 3 g で, 投与期間は 52 ~14 日で, 無効の *Sal. typhimurium* の例は 4 日で中止している。*Pseudomonas* の 2 例はいずれも有効であり, 腎不全に合併した例は MIC が 100  $\mu$ g/ml であつたが, 5 g 8 日, 3 g 44 日の投与で治癒している。もう 1 例は白血病の合併例で 3 g 12 日用いて菌が消失し, MIC は 50  $\mu$ g/ml であつた。再生不良性貧血に合併した *Enterobacter* の 1 例も, 6 g 7 日, 4 g 35 日と大量用い有効であつた。腎盂腎炎の 5 例はいずれも, 腎不全, 糖尿病性腎症, くも膜下出血, 脊髄炎, 膵臓癌と重症な基礎疾患があり, 原因菌は, *Pseudomonas* によるもの 4 例, *E. coli* 1 例であつた。CB-PC は 4~2 g を 26~10 日投与した。そのうち *Pseudomonas* による 2 例に有効で, 他の 3 例は無効であつたが, この 3 例は尿道カテーテルを留置した条件の悪い例である。*E. coli* による胆のう炎 1 例に本剤を 3 g 10 日間投与して, 臨床所見, 胆汁中の菌が消失した。CB-PC に対する MIC は 6.25  $\mu$ g/ml と感受性であり, 本剤の胆汁中排泄の高率であることから, 効果は期待される。以上大部分の症例に 3 g 以上の大量投与して, なんらの副作用もなく, 難治の症例にはかなりの大量用いることも可能であり, *Pseudomonas* 等の感染症の増加の傾向にある今日において CB-PC の価値をあらためて認識した。

#### C-24 Carbenicillin 大量投与例の臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎  
東京共済病院内科  
横 沢 光 博  
同 臨床検査科

我々はグラム陰性桿菌感染症, 13 症例, 16 疾患に対し CB-PC を 1 日 3~6 g (1 例のみ 10 g) を投与しその臨床効果を検討した。投与方法は 5% ブドウ糖 500 ml に CB-PC を 2~4 g を混和し, 約 2 時間で点滴静注し, さらに 1~2 g を 12 時間後に筋注した。投与期間は 6~47 日間であつた。効果判定は臨床症状が改善され, しかも菌の全く消失したものを有効, 臨床症状が改善され菌が陰性化しても CB-PC 中止後に菌が再出現したものをやや有効, 菌の消失をみながつたものを無効とした。尿路感染症では 7 例中 4 例, 呼吸器感染症は 5 例中 1 例, 敗血症 2 例中 1 例が有効で胆のう炎, 褥創感染各 1 例は無効であり, 総計 16 例中有効 6 例, やや有効 3 例, 無効 7 例の結果を得た。*Pseudomonas* による敗血症の

治療例は 5~10 g の長期投与例である。検出菌別にみると *Pseudomonas* 5, *Proteus* 1, *E. coli* 2, *Enterobacter* 2, *Pseudomonas*+*Klebsiella* 1, *Klebsiella*+*E. coli* 2, *Pseudomonas*+*Klebsiella*+*E. coli* 1 であり、菌消失例は *Pseudomonas* 3, *E. coli* 2 であった。この中の 4 例は尿路感染症, 1 例は肺炎であった。また検出菌の CB-PC に対する MIC を測定したものは 6 症例 10 株であったが 50 mcg/ml あるいは >100 mcg/ml を示した。また CB-PC 2~3 g 点滴静注時の血中濃度を測定したが, 2 g では 50 mcg/ml 以上にならず, 3 g では 3 時間まで 25.6~63 mcg/ml を示したが, 6 時間以降では 25.2 mcg/ml, 以下と急速に減少していることから我々の症例では無効例の多いことは当然のことと考えられる。尿中排泄においては 2~3 g 投与で極めて高濃度排泄されるので尿路感染症には 3~6 g の投与で充分であると考えられる。なお副作用については全症例において肝・腎障害はもちろん, 筋注時の局所の疼痛以外は全く認められなかった。

#### D 25~27 リハンピシン・フシジン

#### D-25 Rifampicin の抗菌作用について

二宮敬宇・神谷春子・向坂 孝  
上野一恵・鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

Rifampicin(RFP) の嫌気性菌に対する抗菌作用, 耐性の上昇, 耐性 Mutant の分布, また当大学泌尿器科で急性膀胱炎患者の尿から分離した好気性菌についても同様の検討を加えた。

急性膀胱炎患者の尿から分離した各種好気性菌に対する RFP の MIC は *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus*, *Streptococcus faecalis* は 0.19 mcg/ml 以下, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* ではおおむね 12.5~25 mcg/ml であった。しかし RFP 使用後の尿から分離した *E. coli* 2 株, *K. pneumoniae* 2 株, *Enterobacter aerogenes* 1 株は 100 mcg/ml 以上の MIC を示した。短期間の RFP 投与により耐性菌が検出されたのでその解析を検討した。*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes* とともに 2 代の継代培養により 100 mcg/ml, 250 mcg/ml の耐性を獲得した。100 mcg/ml 耐性 Mutant は *St. aureus* で  $1 \times 10^8$  コ中 288 コ, *Ent. aerogenes* では  $3 \times 10^9$  コ中 53 コであった。

いつぼう, 嫌気性菌に対する RFP の MIC は *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* に 0.78 mcg/ml 以下, *Bacteroides*, *Sphaerophorus*, *Fusobacterium* には 2 株を除いて 12.5 mcg/ml 以下, *Corynebacterium*, *Cillobacterium*, *Clostridium* には 0.78 mcg/ml 以下であった。耐性の上昇は *Bacteroides convexus* が 3 代の継代培養で 100 mcg/ml の耐性を獲得したが, *Fusobacterium fusiforme* では 15 代の継代でも 25 mcg/ml の耐性獲得であった。100 mcg/ml 耐性 Mutant は *B. convexus* では  $15 \times 10^9$  コ中 42 コであり, *F. fusiforme* では  $9 \times 10^9$  コ中 112 コであった。

#### D-26 多剤耐性肺結核患者に対する Rifampicin の効果

岡 捨己・今野 淳

大泉耕太郎・林 泉

東北大学抗酸菌病研究所内科

重症肺結核患者 35 例に対し Rifampicin(RFP) 450 mg を 3~12 カ月にわたり, 1 日 1 回毎日経口投与し臨床効果を観察した。対象例はいずれも胸部 X 線上線維乾酪巣を主体とし, 35 例中有空洞例は 33 例, のべ 52 個の空洞を認め, 33 例は長期連続排菌陽性者であった。PFP 使用開始時入院期間が 3 年を超えるものが 9 割を占める。

これらの例に対する RFP の効果は次のとおりであった。X 線基本病変は 6 カ月観察例 26 例中 1 例で中等度改善 (2 a), 4 例に軽度改善 (2 b) をみ, 21 例は不変 (3) であった。6 カ月観察の有空洞例 24 例で空洞についてみると濃縮・縮小 (2 a) 1 例, 軽度改善 (2 b) 6 例で, 17 例は不変であった。

喀痰中結核菌に対する効果は, 治療開始時菌陽性 33 例中, RFP 投与後 1 カ月で既に 15 例に菌陰転を認め, 3 カ月では 22 例が陰転した。6 カ月観察例 21 例では 14 例が陰性持続 (67%), 陽性持続 5, 再陽転 2 であった。RFP の耐性推移をみると, 3 カ月投与後 9 例中の 2 例が 25~50 mcg/ml (1% 小川培地), 1 例は 100 mcg/ml の耐性を示すに至った。6 カ月後では 6 例中 5 例が 100 mcg/ml の耐性を示した。耐性獲得は比較的速やかなようである。

副作用としては肝機能障害があり, S-GOT, S-GPT 値の上昇を認めた例が 1 例あった。

RFP は他の抗結核剤との交叉耐性がなく, 試験管内抗菌力もすぐれ, 多剤耐性難治肺結核患者でも高率に菌陰転に導き得ることから, 有用な抗結核剤として期待できる。

## D-27 眼感染症に対する Fucidin の臨床的検討

三国政吉・大石正夫・周田茂雄  
今井正雄・高橋篁子・滝沢 元  
新潟大学眼科教室

Fucidin とは 1962 年デンマーク Leo 社で *Fucidium coccineum* の培養濾液から分離された Fucidic acid の Na 塩である。

本剤を眼感染症に用いるため、2, 3 基礎実験を行ない、臨床検討を行なった。成績は次のとおりである。

1) 教室保存株の本剤感受性は KOCH-WEEKS 菌 3.13 mcg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 3.13 mcg/ml, 肺炎球菌 12.5~50 mcg/ml, ジフテリー菌 0.39 mcg/ml, 淋菌 0.19 mcg/ml, レンサ球菌 12.5~50 mcg/ml, ブドウ球菌 0.39~3.13 mcg/ml, 緑膿菌 100 mcg/ml である。

2) 臨床分離の Coagulase 陽性ブ菌の感受性は  $\leq 0.1$  ~25 mcg/ml の範囲に分布し, peak は 0.2 mcg/ml (44%) である。

3) Fucidin は黄色ブ菌 209 P では PC-G および EM との間に、臨床分離耐性ブ菌 1 株では EM との間に併用効果が認められた。

4) 成人 2 例に本剤 2 カプセル (500 mg) 1 回経口投与後の血清濃度は 2 および 4 時間で peak に達した。平均値は 2 時間 3.44 mcg/ml, 4 時間 4.24 mcg/ml, 8 時間 2.5 mcg/ml, 24 時間後も 0.56 mcg/ml で測定可能の成績であった。

5) 家兎に 100 mg/kg 経口投与し、眼内移行をみた。前房内へは 2 時間後 peak (0.33 mcg/ml) に達し、8 時間まで測定可能であった。2 時間後の眼組織内濃度は球結膜に最も良く移行し (2.87 mcg/ml), 次いで虹彩毛様体、外眼筋、角膜、眼瞼、強膜、網脈絡膜、前房水の順で、水晶体および硝子体では測定不能である。

6) 外麦粒腫 9 例、内麦粒腫 4 例、マイボーム腺炎、眼球破裂および穿孔性外傷各 1 例の計 16 例に本剤 1 日 1.0~1.5 g を 3~4 分服させ、3~7 日間治療した。著効 4, 有効 9, 無効 3 の成績であった。

7) 16 症例中胃部膨満感、食思不振を訴えた 2 例の他、特に認むべき副作用はなかつた。

## E 28~34 Piromidic acid

### E-28 Piromidic acid (PD-93) に関する検討

金 沢 裕  
新潟鉄道病院内科  
倉 又 利 夫  
同 薬 剤 科

新合成化学療法剤としての Piromidic acid (PD) の基礎的検討として、各種細菌に対する抗菌力を検討した。その結果 *E. coli*, *Citrobacter*, *Cloaca*, *Sh. sonnei*, *Proteus-Providencia* は MIC 3.12~25  $\mu$ g/ml でかなり感受性を、*Sh. flexneri* 3a は 0.19~0.39 で高度の感受性を、*Ps. aeruginosa* は 200< の耐性を、いつぼう *Staph.* に対しても 3.12~6.25 とかなりの感受性を示し、*Enterococci* は 400< の耐性を示した。

われわれ (1965) は NA と他薬剤との併用効果を検討し、*Proteus-Providencia* に対する NA の抗菌力がある種の Nitrofurantoin 剤により著明に拮抗されることを見出し報告したが、本剤も全く同様傾向を示すことをたしかめた。

つぎに PD およびその生体内代謝物とされている Substance A をも加えて *Sh. flex* 3a 5184 を用いる薄層平板法で普通カップ法方式により、PD の血漿 (Buffer 6.5, 2 倍希釈), Buffer 6.5, Sub. A の同様血漿, Buffer についていずれも 0.078  $\mu$ g/ml 以上の濃度測定が可能であった。1,000 mg 内服後の血中尿中活性濃度を本法により測定した。その結果、ピークは 2~4 時間で 5.2~7.4  $\mu$ g/ml, 8 時間にわたり 1.2  $\mu$ g/ml 以上を示した。尿中濃度はピークは 68~300  $\mu$ g/ml で、12 時間の尿中回収率は 4.9~14.5% であった。

ついで PD 1,000 mg 服用後の血漿、尿について Bioautography による活性代謝物を検討した。検体を  $\text{CHCl}_3$  で抽出し、溶媒  $\text{CHCl}_3$ - $\text{HCO}_2\text{H}$ - $\text{HCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  (10:1:4) で TLC 展開し、*Sh. flex* 3a 5184 を指示菌とする Bioautogram を作製した。その結果、血中では始めは PD に相当する抗菌スポットを、6 時間後には Sub. A に相当する抗菌スポットが加わり、尿中では 4 時間以後から両者の抗菌スポットがみられた。本法により PD, Sub. A の分離定量が可能と考えられ、目下この点について実験中である。

つぎに臨床的に 3 例の *E. coli* を起因菌とする急性尿路感染症に本剤を投与して、いずれも良好な経過がみられた。

以上の結果から、本剤は合成化学療法剤の 1 つとして

基礎的、臨床的に検討の価値ある薬剤と考えられた。

## E-29 Pyrid-pyrrolidine 誘導体(PD-93) に関する小児科領域における臨床的 研究

佐藤 肇・今井重信  
岡 秀・中沢 進

都立荏原病院小児科, 昭大小児科

近岡 秀次郎

高津中央病院小児科

Pyrid-pyrrolidine 誘導体 Piromidic acid(PA) は邦製化学療法剤であり、その抗菌性は Nalidixic acid(NA) に類似しているが、他種化学療法剤耐性菌およびグラム陰性桿菌に対して感性である点が異なっている。今回は赤痢菌、病原大腸菌、サルモネラ菌属、黄色菌に対する MIC を NA と比較するとともに小児に内服させた場合の血中濃度、尿、および糞便中排泄状況、副作用、ならびに治療成績等について報告した。

1) 黄色菌 86 株に対する MIC は PA では全株 6.25 mcg/ml 以下で発育が阻止され NA の全株 6.25 mcg/ml 以上の MIC にくらべ格段の差が認められた。赤痢菌 73 株については NA は 3.12~6.25 mcg/ml に、PA では 6.25~12.5 mcg/ml 間に MIC は分布し、またサルモネラ菌属 57 株では赤痢菌と同様の MIC 分布を示し約 1 濃度 NA がすぐれているようである。また病原大腸菌については、NA では 18 株全部が 6.25mcg/ml 以下の MIC を示したに反し、PA では 8 株 44.4% にすぎず、かなりの差を示した。2) PA 20~35 mg/kg を小児 5 名に投与後の血中濃度は peak は 3 時間目であり、平均 8.8~4.4 mcg/ml を示し、8 時間目においてもかなりの高血中濃度を示した。3) 2) の小児について尿中排泄量を見ると、10 時間目まで 4.7~21.27 mg の間にあり約 0.941~4.253% となつた。4) 小児 4 名に 1 回 0.5 g 1 日 3 回 2 日間内服後の糞便中最高濃度は 1 日目 6.35 mg/g, 2 日目 5.05 mg/g を示した。5) 感冒性下痢症 22 例、急性腸炎 9 例、急性大腸炎 8 例、尿道炎 2 例、膀胱炎 4 例、計 45 例に 35~75 mg/kg/日、4~14 日間投与により 36 例に著効または有効例を認めた。なお、連続投与による血液、腎、肝等の副作用を認めなかつた。

## E-30 Piromidic Acid(PD-93) の小児 細菌性赤痢および類似下痢症に対す る除菌、臨床効果の改善についての 検討

田 中 英

東京都立荏原病院

PD-93 の治験対象となつたものは有症状(軽重の差はあるにしても)であり、赤痢菌を検出した 29 例、ならぬ菌を認めないもの 39 例の計 68 例である。

PD-93 の MIC は 3.12~25.0 の範囲にあり 6.12~12.5 がピークと考えられる。

本剤も他剤と同様 Syrup 剤 (50 mg/ml) があるが小児赤痢の特徴というか、S.S で (2~) 3 倍に稀釈して投与して効果は悪く、まず 100 mg/kg を必要としよう。

カプセル剤を粉末として総合ビタミンに溶混し使用する方法是演者の小児患者にしばしば用いる方法であるが、本法およびカプセルを投与可能な症例では 2.0~3.0 g, 分 4 毎 6 時間の投与により少くとも 2 日間投与によりほとんどに除菌効果がみられ、症状の改善は有菌者を含めて 1 週にはすべて改善がみられた。

他剤との併用としては KM 1.0 を併用した 12 例はあるが特にカプセル投与(2.0 g) との間に差をみとめない。臨床所見としてやや軟便傾向が長いような感をうける。

総括的に本剤の治験からみて、かなりの有効性はみられるが、化学療法本来の有菌者が少ないということから、さらに多くの症例について検討し結論を出したい。

## E-31 PA-93 の成人細菌性赤痢、一般 下痢症に対する治験

加藤貞治・田中 英・山口 剛

荏原病院

赤痢集団発生例(起炎菌 *Sonne*) 1 件、患者 33 人(内菌陽性 19 人) 保菌者 3 人、および散発例菌陽性 *Sonne* 1 例、2 a 3 例、臨床的疑似赤痢(菌陰性) 8 例、腸炎ビブリオ 1 例、サルモネラ 3 例の患者に対し Piromidic Acid(PA) を投与し、その治療効果を検討した。使用量は PA 単独 50 mg/kg/day, PA 30 mg/kg, KM 15 mg/kg/day 4~5 日投与。今回の患者は滝上の赤痢重篤度の判定基準に従うと中等症 4 例(*Son.* 2 例, 2 a 2 例)で残りは全て軽症であつた。効果度の判定基準も滝上の基準にしたがつた。菌陽性群 PA 単独投与では 卅 有効 5

例 31%, + 9 例 56%, - 無効 2 例 13% であった。なお排菌停止までの時間は 1 日 2 例, 2 日 4 例, 3 日 2 例, 4 日 2 例, 5 日 2 例とやや遷延傾向がみられた。PA + KM 併用例 10 例は + 3 例 30%, + 6 例 60%, 無効例 1 例 10% であった。なお KM によるとと思われる下痢の遷延傾向がみられたが, 排菌は 3 日までに停止した。菌陰性血便陽性例 3 例の PA 単独投与では 2 病日内で血便停止, 下痢は 4 病日までであった。また菌陰性例でも悪化, 排菌はみられなかった。*Salmonella* 下痢症では全く排菌停止をみとめず, 腸ビ下痢症には CM に比較し, 排菌期間も長く, 抗生剤非投与と変りはなかった。

全例自覚的副作用はなく, 腎, 肝毒性もみとめられなかった。

### E-32 Piromidic Acid の細菌学的並びに臨床的研究

木村 武・佐藤勝彦  
岩手医科大学木村内科  
川名 林 治  
岩手医科大学細菌学教室

Piromidic Acid (PA) は大日本製薬中央研究所で開発された新しい抗菌性薬剤である。私達は試供品の提供を受け細菌学的ならびに臨床的研究を行なつたのでその成績を報告する。

1) PA のディスクを用いて岩手医大中検臨床細菌検査室において分離された菌株について感受性を測定した結果は *Staphylococcus aureus* 31 株中 29 株が感性,  $\beta$ -*Streptococcus* 4 株中 4 株耐性, *Enterococcus* 7 株中 7 株耐性, *E. coli* 42 株中 30 株感性, *Shigella flexneri* 2 a 2 株中 2 株感性, *Salmonella* 2 株中 2 株感性, *Proteus* 16 株中 10 株耐性, *Retterella* 6 株中 4 株感性, *Morganella* 10 株中 6 株耐性, *Citrobacter* 6 株中 4 株耐性, *Vibrio parahemolyticus* 2 株中 2 株感性, *Klebsiella pneumoniae* 64 株中 40 株感性, *Hemophilus* 3 株中 3 株感性であった。

2) 腸管感染症 14 例 (細菌性赤痢 1 例を含む), 胆道感染症 1 例, 表皮ブ菌性皮膚感染症 1 例, 大腸菌性尿路感染症 1 例, 計 17 例の感染症に対して PA 1 日 6~9 カプセル, 4~12 日間使用し, 有効 15 例, やや有効 1 例, 効果判定不能 1 例の結果を得た。副作用は全例に認められなかった。

Piromidic Acid (PA) は *Staphylococcus aureus* 並びに *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio parahemolyticus*, *E. coli* などにも有効な薬剤と考えられる。

### E-33 泌尿器科領域における Piromidic acid の臨床的研究

生亀芳雄・藤村 伸・小川秀弥  
菅間正気・和久井守  
関東通信病院泌尿器科

尿路感染症患者の尿中から分離した, *Staphylococcus* と *E. coli* に対する Nalidixic acid および Piromidic acid の MIC を比較したところ, *Staphylococcus* に対しては Nalidixic acid よりかなり抗菌力が強いが, *E. coli* に対しては Piromidic acid の MIC は 2~3 段階高く抗菌力は 2~3 段階低かった。

本剤 500 mg, 1,000 mg 投与時の血中濃度を測定したところ, そのピークは, だいたい 4 時間前後の所にあり, 尿中濃度に於いては極めて高い値を示した。臨床成績に関しては, 症例 15 例中, 単純な急性腎盂腎炎 2 例, 急性腎盂膀胱炎 1 例, 急性膀胱炎 12 例で, その成績は, 自覚症状, 尿所見, 尿中細菌等すべて, 正常または陰性化したものは, 15 例中 12 例で, その有効率は約 80% であった。なお有効率が 80% であることは症例が単純な感染症であることに起因する。副作用は, 15 例中 1 例で悪心を訴えたが, 投薬を中止しなければならないほどのものではなかった。本剤投与前後の血液, 血液化学所見の異常変動はみとめなかった。

### E-34 産婦人科領域における尿路感染症に対する Piromidic acid の使用知見

張 南薫・国井勝昭・伊藤達也  
斎藤忠明・深田守克  
昭和大学医学部産婦人科教室

Piromidic acid につき検討し, 以下の結果を得た。

1. 尿路分離 *E. coli* 16 株に対する MIC は Piromidic acid は 3.13 mcg/ml 2 株, 6.25 mcg/ml 10 株, 12.5 mcg/ml 2 株, 25 mcg/ml 1 株, 50 mcg/ml 1 株であり,  $\beta$ -hydroxy-piromidic acid では 3.13 mcg/ml 7 株, 6.25 mcg/ml 7 株, 12.5 mcg/ml 1 株, 100 mcg/ml 1 株である。Nalidixic acid に対しては, 1.56 mcg/ml 5 株, 3.13 mcg/ml 9 株, 12.5 mcg/ml 1 株, 100 mcg/ml 1 株である。

2. 交叉耐性については, Nalidixic acid とは交叉するが, SM, TC, CP, ABPC, CER とは耐性が一致しない。

3. 本剤 1 回 500 mg 経口投与後の尿中排泄は, 0~6 時間 78 mcg/ml, 9.4 mg 6~12 時間 51 mcg/ml, 30.6

mg で、12 時間内排泄率は 8.0% である。

4. 急性膀胱炎 25 例に対する臨床成績。1 日量 1.5g 群 15 例、2.0g 群 10 例で検出菌は *E. coli* 18 株、*Proteus* 2 株、*Staphyloc.* 1 株、症状消失までの日数、2.0g 群 2.4 日、1.5g 群 4 日で、効果は 1.5g 群、有効 13 例、無効 2 例、2.0g 群、10 例全例有効であった。副作用としては顕著なものはなく、一部、血液血清検査症例も変化はなかった。

### F-35 脳血管障害患者の細菌感染症に関する研究 (第 1 報)

木村 武・佐藤勝彦・天野克彦  
佐藤倫郎・三浦秀士  
岩手医科大学木村内科

目的：1965 年から 1969 年までの最近 5 年間に、当科に入院した脳血管障害患者 174 例について、気道感染・尿路感染について、その実態を検討した。

結果：(1) 疾患別における感染頻度をみると、感染併発者 56 例で、脳出血 40%、次いでくも膜下出血、一過性脳虚血発作、脳硬塞、高血圧性脳症の順であった。気道感染は 32 例で、くも膜下出血に多く、尿路感染は 37 例で、脳出血に多くみられた。

(2) 気道感染は 39 才以下に最も多く、40 才以上では気道感染・尿路感染とも年齢の高いほど多くみられた。

(3) 中等度以上の意識障害のあるものに、気道感染・尿路感染とも多くみられた。

(4) 運動障害の程度からみると、気道感染では差はないが、尿路感染は障害の強いものほど多くみられた。

(5) 排尿障害のないものでは、尿路感染は 10% 以下で、尿失禁・尿閉のあるものではほぼ半数にみられた。

(6) 気道感染は、発作後 1 週間以内に最も多く 34.4% で以後漸減。尿路感染では、1 週間から 1 カ月の間に 50% 以上みられた。

(7) 直接死因をみると、脳血管障害そのものによるもの 20 例、肺炎・肺化膿症 4 例、腸管出血 2 例、うっ血性心不全・尿毒症・悪性新生物各々 1 例であった。

(8) 尿路感染では、初回 *E. coli* 検出されたもの 50%、最終回検出菌では *E. coli* 半減し、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis* の増加がみられた。

### F-36 細菌尿に関する臨床的観察

松田 静治・円野 幹彦  
順天堂大学産婦人科

吾々は過去 4 年間妊婦を対象に適宜細菌尿の検索を試みているが、細菌尿の頻度は約 4.3% にみられている。そこで本細菌尿と爾後の尿路感染症発生との関係、妊娠、分娩、産褥時における細菌尿の消長 (治療との関係を含めて)、採尿法など現在までの検討結果を報告する。

### F-37 腎盂腎炎の化学療法にかんする研究

一とくに水利尿と化学療法一

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤  
野田一雄・大森雅久・小林千鶴子  
山路武久・柴 孝也  
東京慈恵会医科大学上田内科

腎髄質ではその機能上、各溶質の濃度が高く、かつ高滲透圧を示すことが細菌感染に対する抵抗性減弱の 1 因とされている。今回はこの点を追求する目的で以下のような検討を行なった。

実験方法：1) 水利尿の感染防禦におよぼす影響：体重 250g 前後の Wistar 系ラットに 5% ブドウ糖液で水利尿をつけておき、*Proteus* による逆行性腎盂腎炎を惹起させ、細菌尿、腎内細菌数の消長、腎組織所見を経目的に Control 群を比較検討した。2) 水利尿と抗生剤の併用：*Proteus* による逆行性腎盂腎炎ラットを作製し、感染後 8 日目から水利尿群、AB-PC 10 mcg/kg 1 日 2 回治療群、水利尿+AB-PC 治療群にわけ、細菌尿、腎内細菌数の消長、血中 O 抗体価の変動などから化学療法成果を検討した。

結果：水利尿群では感染後 4 週間で細菌尿は半数に陰性となり、腎内細菌数も Control 群に比して有意の減少を示した。腎組織障害の程度を JACKSON の分類により検討すると、3 週目で Control 群で 3.25 であるのに対して水利尿群では 2.75 と軽度であった。2) AB-PC 治療群では細菌尿の陰性化、腎内細菌数の減少をみたが、治療中止後再び腎内細菌数は増加の傾向を示した。いつぼう AB-PC+水利尿治療群では細菌尿はすみやかに消失し、腎内細菌数も陰性化し、すぐれた化学療法成果がえられた。また治療中止後も細菌尿、腎内細菌ともに陰性であった。

考案ならびに結果：水利尿の効果については EPSTAIN らは白血球の移行、喰食能を、GONISHE らは髄質の Urea

濃度の低下を、FOLLOW らは髄質の血流量の増加と、抗体産生能を重視しているが、今回の実験で利尿剤群で腎盂腎炎の起り方は軽く、感染に対し抵抗性を示し、利尿剤＋化学療法併用群ですぐれた化学療法成果がえられた。以上の成績から、腎盂腎炎の治療にあたり利尿剤を併用することは化学療法成果を高め、腎盂腎炎の再発、再感染の防止にも重要であることが示された。

### F-38 尿路感染症の研究 第1報

泌尿器科領域における病巣分離菌と耐性  
最近5年間の年次変遷

熊本悦明・島村昭吾・水戸部勝幸  
藤田征隆・木村正一

札幌医大泌尿科  
永井竜男  
同 中央検査部

1965年から1969年の5年間の外来入院患者の病巣分離菌について、統計的考察を行なった。急性症(外来)では、なお *E. coli* が主流を占めている。他方、外来慢性症および入院患では *Proteus*, *Pseudomonas* が多くを占め、*E. coli* は10~20% にすぎない。薬剤耐性については、*Staphylococcus* のばあい、入院外来を通じて一般的傾向として耐性出現頻度が年々増加しているが、サルファ剤に対しては低下傾向を示している。他方、グラム陰性桿菌に対する PC, SM, CP, EM 耐性は高度である。CoM, KM 耐性は他剤に比し低頻度であるが年々増加している。*Proteus* に対する TC の耐性出現率はむしろ減少してきている。詳細は原著にする予定。

### G 39~42 プレオマイシン

#### G-39 制癌剤の効果増強に関する実験的研究 (2)

中津喬義・佐藤次良・石田堅一  
川崎市立井田病院外科

本年度総会において塩化リゾチームがマイトマイシン C(MMC) の制癌効果を増強するという基礎実験成績を発表したが、今回はその後の実験結果について報告する。

実験動物には ddN ♂マウスを、実験腫瘍には Sarcoma 180 腹水型を用いた。

腹腔内連日5回投与による治療実験では、①対照と、②MMC 500 mcg/kg, ③リゾチーム 40 mg/kg, ④リゾチーム 40 mg/kg 投与 30 分後 MMC 500 mcg/kg, ⑤両者混合直後、⑥両者混合 30 分後投与群に分けた。

治療開始 50 日後の生存率は、④ 100%, ⑤ 70%, ⑥ 60%, ①②③ 0% であり、前回同様にリゾチーム併用による MMC の制癌効果増強が認められ、MMC 投与前にリゾチームを投与したものが最も良い成績である。

次に MMC とリゾチーム混合時の両薬剤の変化の有無について検索した。

家兎による MMC の血中濃度変化では、MMC 単独投与群と MMC・リゾチーム混合投与群との間に有意の差が認められず、リゾチーム活性は MMC と試験管内混合 240 分後でも全く変わらないことから、混合による両薬剤の変化はないと推定された。

MMC の副作用に関する実験では、Sarcoma 180 腹水型移植マウスと正常マウスを用いたが、両群ともリゾチーム併用による MMC の亜急性毒性の増加は認められない。

#### G-40 Bleomycin による Retinoblastoma の治療

三国政吉・大石正夫・新保信夫  
周田茂雄・今井正雄・高橋篁子  
滝沢元

新潟大学眼科教室

1) Retinoblastoma の患者に Bleomycin 5 mg を週 2 回、計 75~95 mg を投与して以下の結果を得た。

1 例は 4 才 8 カ月の女兒の左眼の Retinoblastoma に総量 95 mg を静注し、60 mg 注射後から腫瘍の縮少が認められた。組織学的には、腫瘍の広範囲の変性と壊死が見られた。

1 例は 1 才 3 カ月の男児の左眼に発生したもので、総量 75 mg を主として筋注した。55 mg 投与後から腫瘍の縮少が観察された。組織学的には腫瘍の壊死と結合組織化が見られた。

副作用として 2 例とも指趾先端の色素沈着と、女兒では爪の変形、男児では頭髪の脱毛が生じたが、造血機能障害はなかつた。

2) 白色成熟家兎を用い、枯草菌 PCI 219 を検定菌とする薄層平板カップ法にて Bleomycin の眼内移行を調べた。

Bleomycin 6 mg/kg 静注で前房水内濃度は 2 時間後 3.4 mcg/ml のピークが得られ 6 時間後では測定不能であつた。

同量の筋注では 2 時間後にピークがあり、6 時間後も測定可能であつた。

2 mg の結膜下注射では 2 時間後にピークが見られ、4 時間まで移行があつた。

0.5% 液の点眼では眼内移行はみられなかつた。

前眼部組織への移行は局所、全身投与ともに見られるが眼球内部組織へは全身投与のみに移行がみられた。

#### G-41 頭頸部悪性腫瘍に対するブレオマイシンの使用経験

鈴木安恒・三宅浩郷・犬山征夫  
高崎 敬・松川純一・藤井一省  
慶応義塾大学耳鼻咽喉科

当教室では、頭頸部悪性腫瘍に対する術前治療法の一環として、昭和 38 年から制癌剤の動脈内投与法を施行してきた。そして、昭和 42 年 10 月からブレオマイシンを応用し良い成績を得た。症例数は全部で 73 例で、投与方法別にみると、動注 33 例、静注 30 例、局注 10 例である。投与量は 15~30 mg (動注、局注は 15 mg) を連日または隔日に投与した。

以上の方法によつて治療を行なつたところ、著効率、有効率ともに動注が圧倒的に成績が良く、静注では 15 mg よりも 30 mg 投与のほうが成績が良い。また、腫瘍の病理組織学的分類では、扁平上皮癌と細網肉腫に特に有効であつた。遠隔成績を上顎癌の単独動注症例について他薬剤と比較してみると、他薬剤では 1 年生存率 46%、2 年生存率 33% であるのに対し、ブレオマイシンでは、1 年生存率 82%、2 年生存率 55% と優れた成績を示した。

副作用は特に重篤なものは認められず、肺症状を伴つたものは 73 例中 2 例であつた。また造血臓器障害と思われるものは認めていない。副作用防止の意味で、マチオン 1 日量 600 mg の静注を行なつたが、副作用発現率は非投与例に比して低いことが示された。

#### G-42 ブレオマイシンによる肺癌の治療

岡 捨己・今野 淳  
佐藤和男・栗田健吉  
東北大学抗酸菌病研究所内科

ブレオマイシン (以下 BLM と略す) が、皮膚および肺に高濃度に分布し、しかも不活化されにくいことから、我々は、BLM による肺癌の治療を試みて来たが、2 年以上経過した症例も出て来たので、その成績、副作用等について報告する。

症例は、全て組織学的に肺癌と診断された 27 症例で、BLM は 15~30 mg を週 2 回静注、300 mg を 1 クールとした単独療法を原則とした。効果の判定は、本来、生命延長効果をもつて論ぜられるべきであるが、観察期間の

未だ短かいものもあるので、治療の前後の胸部 X 線写真、気管支造影、気管支鏡所見の比較から、直接、間接に腫瘍の大きさを比較し、さらに、<sup>131</sup>I-MAA による肺スキャンニングおよび肺機能検査で、血流および換気面を比較し、改善、不変、増悪の判定を行なつた。

胸部 X 線写真では、10/27 例 (37%) に、気管支造影では 7/16 例 (44%)、気管支鏡では 7/16 例 (44%)、肺スキャンニングでは 4/15 例 (27%)、肺機能では 2/17 例 (12%) にそれぞれ改善をみ、効果を総合判定すると、有効 6/27 例 (22%)、やや有効 8/27 例 (29%)、無効 13/27 例 (48%) となつている。なお、有効例中 2 例は 2 年半、さらに 2 例が 1 年半を経過し、生存中である。

いつぼう、副作用として頻度の多いのは皮膚症状で、次いで発熱 (22%) で、血液、肝・腎障害は 1 例もなく、問題となる肺炎もしくは、肺線維症様の変化は 4 例 (15%) にみられたが、うち、3 例は軽症で、可逆的であつた。以上、BLM は、単独療法でも腫瘍の消失、もしくは縮小がかなり高率にみられ、肺癌に対しても有効な薬剤と考えられる。

#### H 43~48 難治感染症

#### H-43 大量の抗生剤によりはじめて治癒させた亜急性細菌性心内膜炎 (SBE) の 1 例

長田 尚・三井健司  
外山圭司・富岡 一  
慶応義塾大学内科

SBE の原因菌は、緑連鎖菌が重視されている。そのうちにあつて、感受性が *Str. sanguis* とともに、一般に劣るといわれ、しかも *Str. faecalis* と同じく D 群に属する *Str. bovis* による SBE で、超大量療法で、はじめて完治できた症例を経験した。患者は 16 才女性、R. F. と僧帽弁膜症の既往あり。齲歯の治療中、昭和 44 年 11 月頃に熱発。R. F. の診断で PSL の投与を受けたが軽快せず。昭和 45 年 4 月に本院入院。入院時 40°C の発熱と心弁膜症 (AI+MSI)、Osler 痛斑、Roth 斑、脾腫等があり、血液培養で、*Str. bovis* (感受性は PC-G 卅、AB-PC 卅、CET 卅、EM 卅、TC 卅、ただし AB-PC、CET 阻止円内に少数菌株残存) を認めた。直ちに PC-G 1 日 50 万単位 3 時間毎投与を開始したが下熱せず。PC-G をさらに 1 日 800 万単位に増量、SM 2 g、AB-PC を 8 g 併用した。しかし感染症状の緩解が認められないので、PC-G を 1 日 2,400 万単位、さらに 3,400 万

単位にし、CET 4g を追加した。なお効果がみられなかつたので、PC-G を 7,300 万単位に増量したところ、始めて軽快にむかつた。

その後、経過中に 2 回にわたり、発熱、発疹、動脈炎症状、血沈亢進等の drug allergy の所見を呈した。その都度 PSL 投与で抗生剤投与を継続できた。最近 SBE の原因菌として、大量の抗生剤投与を必要とするブドウ球菌、腸球菌等の増加が指摘されてきているだけに、参考となる問題を含んでいる症例と考える。

#### H-44 副腎皮質ホルモンの投与で経過良好となつた亜急性細菌性心内膜炎の 1 例

石川俊次・坂本賢右  
石尾典久・山田隆一郎  
国家公務員共済組合連合会  
立川病院内科(院長 相沢豊三)  
富岡 一  
慶応義塾大学医学部内科

亜急性細菌性心内膜炎(SBE)の治療中、比較的早期に drug allergy の症状が出現したが、PSL の併用でひきつづき PC-G の長期大量療法を行ない、完治させた症例を経験した。患者は 27 才の男性、約 1 カ月半の発熱が続いた後当院を受診した。39°C の発熱、心雑音、Osler 痛斑あり、動脈血培養(5 回)で緑レン菌(感受性、Disk 法 PC-G 卅、AB-PC 卅、EM 卅、TC 卅)を検出し、SBE と診断した。当初から PC-G 1 日 1,200 万、その後 2,000 万単位に増量したが、この間、いつたん解熱後再び 38°C 前後の発熱が持続(但し血液培養陰性)した。再燃を疑い、SM 1 日 2g、AB-PC 1 日 4g をさらに併用した。しかるに体温はさらに上昇(38~39°C)、血沈値も亢進(85mm)し、好酸球も出現し、また Osler 痛斑様発疹も再び出現した。そこで、drug allergy を考慮し、PSL 1 日 15mg を併用した。その結果、投与翌日から解熱、以後 1 週に 3mg づつ PSL を漸減したが、血沈値、血清鉄銅値その他の諸検査成績は次第に正常化した。抗生剤療法は約 8 週間(PSL 併用期間 5 週間)で中止した。その後も順調に経過し、治療開始後 12 週目に全治退院とした。最近 AB-PC によつて誘発された allergy 性発疹の問題が注目されている。大量長期療法を必要とする SBE に、こういう面から治療上の検討が今後充分されるべきと思う。

#### H-45 グラム陰性桿菌敗血症の 3 例

岡岡 俊介・高井 修道  
横浜市立大学医学部泌尿器科

尿路感染症の合併症のうちで、グラム陰性桿菌敗血症は、頻度こそ低いが、いつたん罹患すると致死的となり、泌尿器科医にとり見逃せない問題である。演者等は、最近 5 年間における横浜市大病院泌尿器科に入院した患者(1,275 名)のうち、Septic Shock 5 例、うち Bacteremia 3 例を経験した。この 3 例は、腎臓造設術、前立腺肥大症剔除術、腸管代用膀胱造設(ブリカー式)等の術後 10 日前後に Septic Shock が発生し、各々血中尿中から、*E. coli*、*Klebsiella*、*Pseudomonas* 等を分離同定した。前 2 例は、ステロイド製剤、抗生物質大量投与併用により治癒させたが、後 1 例は死亡。死亡の剖検で、病理組織学的にも臓器組織の系統的炎症性反応が認められた。以上を文献的考察を加えて報告する。

#### H-46 血液疾患における緑膿菌感染症について

小川 聰・高林洋一・池田康夫  
小川哲平・富岡 一・長谷川弥人  
慶応義塾大学医学部内科

我々は最近重症の血液疾患に合併した難治性緑膿菌感染症を経験し、2, 3 の化学療法上の知見を得たので報告する。

症例 1. 18 才♀ 急性骨髓白血病

6 MP, CA, PSL の併用療法で、3 週目に白血球数は 400 となり、39°C の発熱をきたし静脈血から緑膿菌を検出したが、その直後に肺出血で死亡した。広域抗生剤投与により誘発された緑膿菌敗血症と考えられた。

症例 2. 35 才♂ 急性前骨髄球性白血病

入院時から白血球減少著明で、38~39°C の発熱あり、咽頭、尿から緑膿菌を検出し、CB-PC 1 日 25g、GM 1 日 120mg および CL 1 日 400 万単位の点滴静注により諸症状に改善をみたが、全身のカンジダ症を併発し全経過約 2 カ月で死亡した。

症例 3. 26 才♂ 再生不良性貧血

白血球数 780 で、PSL で加療中 39°C の発熱あり、痰および尿から緑膿菌を検出した。CB-PC 25g/日、GM 80mg/日、CL 400g/日の点滴により緑膿菌感染症は軽快したが、肺出血で死亡した。

考案 元来これらの血液疾患は自然治癒力に乏しく、しかも大量の副腎皮質ステロイド療法を余儀なくされて

いるため、併発した緑膿菌感染症に対しては、大量の CB-PC, GM および CL を投与した。この結果、諸症状の改善をきたし、特記すべき副作用も認めなかった。今後は宿主の悪条件を改善し、耐性菌の出現および副作用発現の防止を検討し、このような難治性感染症の治療法の確立を期したいと思う。

#### H-47 緑膿菌性難治性呼吸器感染症

松本慶蔵・荒井澄夫・横山絃一  
西岡きよ・中村 隆

東北大学医学部第一内科

東北大学第一内科と東北公済病院からの分離緑膿菌 26 株についての SM, TC, CL, GM, CB-PC 5 剤に対する感受性分布を検討したところ、SM, TC の MIC 分布ピークは 50 mcg/ml に CL, GM のピークは 6.3 mcg/ml に CB-PC のピークは特になく  $\leq 1.6 \sim 100$  mcg/ml に広く分布する。

これら 26 株の緑膿菌血清型は Type 7:4, Type 8:6, Type 9:1 で untypable なものは 12 株であった。

緑膿菌呼吸器感染症については既に昭和 37 年肺気腫を中心に喀痰中細菌の変動、血中抗体、および緑膿菌の出現と副腎皮質ホルモンや抗生物質投与の関係について述べた。

今回私共は明らかに緑膿菌による慢性気管支炎例について、緑膿菌が入院 2 年間で連続した Pathogenesis を明らかにしたいと考え、さらに種々の抗生物質投与によっても喀痰中の緑膿菌の消失しない機作についても検討した。

すなわち本例は両親がいとこ同志であること、同胞 5 人はいずれも 1~2 才で呼吸器感染症で死亡していること、PHA による Blastformation が極めて鈍であることの 3 点に注目した。しかし、染色体に特に異常なく、免疫グロブリンにも異常はなかった。

入院時に発熱を見た他は特に発熱はなかつたが、白血球増多、赤沈亢進、 $\alpha_2$ -globulin 10% 以上、 $\gamma$ -globulin もやや高値を持続した。

気道感染図のすべて入院時より緑膿菌が単独に認められたが、最初の CB-PC 6.0 g の私共の点滴法で消失したのみで、約 2 週後に再燃し、以後 GM 40 mg, CB-PC 4.0 g+GM 40 mg, CB-PC Aerosol, CL, CB-PC 8 g+GM 80 mg でも緑膿菌はほとんど変化せず退院近くは  $10^7 \sim 10^8$ /ml 持続した。これまでの成績からみて、CB-PC 投与量や GM 投与量の不足が反省された。本例の CB-PC の喀痰中濃度は耐性菌存在のため、測定不能であった。なお、私共の CB-PC 6.0 g 点滴法の喀痰中

濃度は他例で 0.2~2.0 mcg/ml であった。

#### H-48 外科領域におけるグラム陰性桿菌感染症の検討

(特に Endotoxin Shock 例について)

石山俊次・川上 郁・中山一誠  
岩本英男・岩井重富・大島聰彦  
鷹取睦美・鈴木邦夫

日本大学石山外科

近年、グラム陰性桿菌感染症は増加の傾向にある。教室の感染症についても 1959 年には陰性菌によるものが 40% であったが、'63 年より 50% 以上となり、'70 年には 60% 前後を示している。また、抗生剤服用時の腸内細菌も、グラム陽性菌に対し、陰性桿菌が増加している。なお、グラム陰性桿菌に対しては、今のところ有効な抗生物質は数少なく、また耐性菌の出現が認められる。そこで、今後ともグラム陰性桿菌による難治性感染症が大きな問題となると考え、我々の経験した Endotoxin shock と思われる症例のうち、1 例を報告する。

症例は 58 才の女性で、黄疸を主訴として軽度の shock 状態で当院受診した。入院後重篤な shock 状態におちいり、血圧 30 mmHg, 脈拍頻数微弱となり、輸液・強心剤・昇圧剤・副腎皮質ホルモン投与、酸素吸入等の処置によっても、血圧の回復は困難であった。検査所見では白血球数の著明増加、血小板数の減少を認め肝機能所見では閉塞性黄疸の像を呈し、腎不全の所見も認められ、重篤感染症を疑わせるものであった。Shock 経過後、出血性素因発現し、術後 21 病日で死亡し、剖検により、外胆管に Adenocarcinoma があり、肝には多発性膿瘍を認め、その他肺・脾臓に *E. coli* を検出した。腎臓質および腸管粘膜下、肺に多数の細小血管血栓形成しており、Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) の所見を得た。

#### I 49~74 Vistamycin

##### I-49 Vistamycin にかんする研究

(誌上発表)

北本 治・深谷一太・友利玄一  
東大医科研内科

Vistamycin (VSM) はわが国で開発されたアミノグリコシッド系抗生剤であり、KM 類似の抗菌スペクトルを有する。このものについて KM, SM と比較しつつ 2, 3 の検討を行なったのでその成績を報告する。

各種細菌の VSM に対する感受性値は KM とほとんど差をみとめなかつたが、SM よりは耐性菌がはるかに少なかつた。殺菌的作用が強力なことをみとめた。黄色ブドウ球菌のマウス皮下感染における膿瘍形成阻止効果は、KM, VSM, SM の順に良好であつた。

標準曲線を PCI 219 を用いる重層法により、磷酸緩衝液希釈で作製した。赤血球吸着率は  $-1.17$  と低率であり、セロファン囊透析法による血清蛋白結合率は 60% であつた。

家兎に筋注時の尿中濃度は血中濃度の 20 倍以上に達したが、胆汁中濃度は血中濃度とほぼ同等かそれ以下であつた。マウスに筋注時の臓器内濃度は腎・肺に高く、肝・脾・脳からは検出不能であつた。臓器ホモジネートによる力価の低下は肝・脾でとくに大であつた。

30 才女子急性腎盂炎の症例に対し、VSM 1 日 500 mg 2 回、5 日間筋注し、*E. coli*  $>10^6$ /ml が陰性となり有効であつた。

### I-50 Vistamycin の基礎的臨床的検討

(誌上発表)

藤井俊宥・島田佐仲・伊藤周二

藤森一平・勝 正孝

川崎市立病院内科

Vistamycin (VSM) は新しく明治製薬で開発されたアミノ配糖体抗生物質であり、今回我々は本剤につき、内科系感染症を中心にその基礎的臨床的検討を加えたので報告する。

5 例の腎症のない患者に VSM 500 mg 1 回筋注を行ない血中濃度を検討した。

測定法は薄層カップ法で *B. subtilis* ATCC 6633 株を使用した。

5 例の平均値をみるとピークは 30 分後で、26.5 mcg/ml であつた。

以後 1 時間 21.5, 2 時間 18.7, 4 時間 11.5, 6 時間 6.5 mcg/ml であつた。

次に臨床検体から分離した各種菌について、各種抗生剤との抗菌力を比較検討した。

*Proteus*, *E. coli* についてみると、VSM は KM にくらべ、ほぼ同等か約 1 管くらい低く、また *Staph.* についても同様 1 管くらい低いように思われる。*Pseudomonas* では MIC 100 以上であつた。次に細菌性肺炎 3 例、腎盂腎炎 9 例につき検討を加えた。

細菌性肺炎 1 例は 1.0 g を 21 日使用し、他の 2 例は 2.0 g を 1~2 週使用し、ともに有効であつた。

腎盂腎炎 9 例は原因菌別にみると、*E. coli* 7 例、*En-*

*terococcus* 1 例、*Klebsiella* 1 例で、使用量は 1 日 2.0 g で、5~15 日間使用し、有効 7 例、無効 2 例であつた。

また特に副作用は認められなかつた。

以上、我々は VSM における基礎的臨床的検討を加えたので報告する。

### I-51 Vistamycin の基礎的、臨床的研究

(誌上発表)

松本慶蔵・荒井澄夫

横山 紘一・西岡 きよ

東北大学第一内科

水溶性塩基性配糖体の新抗生物質 Vistamycin は、従来の本系統抗生剤に比し聴器毒性が低いといわれている。

私共は、本薬剤につき基礎的・臨床的検討を行ない、以下の事項につき報告する。

基礎的検討

各種細菌に対する抗菌力

血中濃度、臓器内濃度

感染動物治療実験

臨床的検討

### I-52 Vistamycin に関する検討

(誌上発表)

金 沢 裕・倉又利夫

新潟鉄道病院

1) Vistamycin の体液中濃度測定法として、*B. subtilis* PCI 219 芽胞液を検定菌とする薄層平板カップ法、および同ディスク法を行ない、それぞれ 0.5  $\mu$ g/ml, 2.5  $\mu$ g/ml 以上の濃度測定が可能であつた。

2) 500 mg 筋注後の血中、尿中濃度を本法で測定した。

血中濃度のピークは 1 時間後で 16~30  $\mu$ g/ml で、1~4  $\mu$ g/ml の濃度が 12 時間以上持続した。

尿中濃度は最高 340~920  $\mu$ g/ml で、12 時間回収率は 66~76% であつた。

### I-53 Vistamycin 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・武田 元  
土田 亮・薄田芳丸・庭山昌俊  
新潟大学医学部第2内科  
関 根 理  
信楽園病院

1. 抗菌力試験 黄色ブドウ球菌, その他の病原細菌に対する VSM の最小発育阻止濃度は KM とほぼ同一か, 2 倍高く, AKM よりは 2~4 倍高いものが多かった。

2. 吸収・排泄 VSM 500 mg 筋注時の最高血中濃度は 25~19.5 mcg/ml で, 6~9 時間後には血中から消失し, 半減期は 1.1~1.8 時間, 9 時間後までの尿中回収率は 52~82% であった。GFR 19, 20 ml/min. の高度の腎機能障害例 2 例では最高血中濃度 41.5~59 mcg/ml となり半減期は 10.4~16.9 時間に延長, 9 時間後までの尿中回収率は 23~38% に低下した。腎機能障害時には VSM の注射間隔の延長が必要である。

3. 腎毒性試験 家兎に VSM 300 mg/kg, 500 mg/kg を単独, および 0.4% Na alginate 液 25 ml/kg と併用, 10 日間注射して腎毒性を検討した。VSM 単独使用群では組織学的に尿細管上皮細胞に空胞形成を認めたが壊死は稀で, BUN 上昇, VSM の血中蓄積は起らなかった。Na alginate と併用群では組織像の変化が著明で単独群の所見の増強と, 尿細管腔に Hematoxilin 淡染, PAS 強陽性物質が充満し, BUN 上昇, VSM 蓄積を認めるものもあった。以上の成績から VSM の腎毒性は KM と SM の中間程度と思われた。

4. 臨床成績 尿路感染症 2 例, *Staphylococcus epidermidis* 菌血症 1 例に有効, リンパ肉腫に合併した *Klebsiella* 肺炎 1 例にはやや有効であった。

### I-54 Vistamycin の基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

五味二郎・青柳昭雄・鳥飼勝隆  
山田幸寛・藤野忠彦  
慶応義塾大学医学部内科  
満 野 喜 蔵  
伊豆日赤病院内科

Vistamycin (VSM) について基礎的ならびに臨床的に

検討を加えたので, その知見を報告する。

まず, 試験管内抗菌力を各種臨床材料から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 67 株, 大腸菌 10 株, 肺炎桿菌 10 株について検討した。日本化学療法学会標準法にもとづいた寒天平板希釈法で行なつた。ブ菌は VSM に対して 0.8~6.25 mcg/ml の MIC を有する 50 株と 25 mcg/ml の 1 株, 100 mcg/ml 以上の耐性株 16 株とに大別された。これら菌株で VSM と Kanamycin (KM) の抗菌力を比較してみると同等かあるいは KM のほうが 2~4 倍つよい成績がえられた。いつぼう, 大腸菌, 肺炎桿菌ではそれぞれ 10 株中 8 株が VSM に対して 3.2~12.5 mcg/ml の MIC を示し, やはり VSM の抗菌力は KM と同等か, あるいはやや弱い傾向がみられた。また VSM, KM の両者に対し 100 mcg/ml 以上の耐性株がそれぞれ 2 株ずつみられた。

次に, 血清蛋白との結合率を VSM と KM の両者で比較してみた。両薬剤とも馬血清中に最終濃度 50 mcg/ml となるように溶解し, それを平衡透析法で 4°C, 72 時間透析した。3 回の実験の平均値では VSM は 29.5%, KM は 8.8% が血清蛋白と結合した。

いつぼう, 本剤の 1 g 筋注後の血中濃度の推移を KM と比較してみた。成人男子 3 名で各人に 1 週間の間隔をあけて VSM, KM を 1 g 筋注し, 鳥居・川上の重層法により PCI-219 株を用いて測定した。結果は各人により多少の個人差がみられたが, 3 者を平均すると 1 時間後に VSM は 23.0 mcg/ml, KM は 34.6 mcg/ml と最高血中濃度に達し, 6 時間後にも VSM 8.2 mcg/ml, KM 8.7 mcg/ml であった。

最後に本剤を大腸菌による腎盂炎 2 例, 黄色ブ菌による肺炎 1 例と気管支拡張症 1 例に 1 日 0.5 g づつ 2 回筋注投与した。その結果, 腎盂炎の 1 例を除いた他の 3 例では本剤は有効な治療効果を示した。明らかな副作用はみられなかった。

### I-55 Ribostamycin の基礎および臨床研究

(誌上発表)

真下啓明・加藤康道・斉藤 玲  
桜庭喬匠・田中一志・出内秀人  
矢島 戔・安田美津子  
北海道大学第2内科  
富 沢 磨 須 美  
札幌北辰病院

Ribostamycin (Vistamycin) (VSM) について次の検討を加えた。

1) 黄色ブドウ球菌 58 株に対する抗菌力は、12.5 mcg/ml 以下で 52/58 が阻止されるが 100 mcg/ml で阻止されぬ株が 1 株あった。

2) 体液内濃度測定法を検討すると、Mycin Assay Agar を用い、検定菌に *B. subtilis* ATCC 6633 を  $10^6 \sim 10^7$  に加えたカップ法が良好であった。培地 pH は 7.2 または 8.0 を用いた。

3) イヌに 20 mg/kg 静注時の血中濃度は高く、尿中および胆汁中回収率は 85% および 0.1% で、他の aminoglycoside 抗生剤のそれと類似する。なお、血中半減時間は約 1.0、血中、腎および胆汁からの除去率は 0.69、0.54 および 0.0007 であった。

4) VSM のラット組織内分布を 100 mg/kg 筋注例について検討すると、血中および腎濃度は高いが、他の組織では低い。この傾向はイヌでも同様である。

5) ウシ血清蛋白との結合率を限外濾過法で検討すると、10 mcg/ml で 10% であった。

6) VSM および KM 200 mg/kg/day 1 および 2 週間後の肝機能および肝、腎組織所見を検討した。AL-P, S-GOT, S-GPT および Meulengracht 値は著変なく、総コレステロール値のみ、VSM, KM 2 週間投与例で不明の上昇をみとめた。組織学的に肝では特別の変化なく、腎には VSM, KM とも尿細管の変性その他の変化が一部に認められた。

7) 内科系感染症 8 例に VSM を原則として 1 日 1 g 投与し、有効 6、無効 1 の成績を得た。

## I-56 Vistamycin に関する細菌学的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

木村 武・佐藤勝彦

岩手医科大学木村内科

川名 林 治

岩手医科大学細菌学教室

Vistamycin(略号 VSM)は明治製菓中央研究所において研究開発された新抗生物質で、基礎的研究の結果から、グラム陽性菌および陰性菌に対する有効性が認められており、毒性の低い物質であることが明らかにされている。私達は試供品の提供を受け、細菌学的ならびに臨床的研究を行なったので、その成績を報告する。

I 病巣分離株に対する Vistamycin の抗菌性に関して

病巣からの新鮮分離株について Vistamycin の抗菌性をしらべた。

グラム陽性菌では、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌など

の大部分は MIC には程度の差はあるが感受性のものが多い。

グラム陰性菌では、大腸菌、サルモネラ、赤痢菌などはやはり感受性のものが多かった。かなり広域の抗生物質であると考えられる。

### II 臨床使用成績

内科領域で見られた各種の細菌感染症すなわち腎・尿路感染症 3 例、呼吸器感染症 2 例、呼吸器感染症を伴なう尿路感染症 1 例、皮膚感染症を伴なう尿路感染症 1 例、口腔感染症 1 例、細菌性心内膜炎 1 例、計 9 例の細菌感染症に対して Vistamycin を 1 日 500~2,000 mg 筋注法で使用した結果、有効 3 例、やや有効 3 例、無効 3 例の成績を得た。

副作用については Vistamycin による副作用と判定できるものは認められなかった。Vistamycin 1 日 2 g を 53 日間使用した細菌性心内膜炎の 1 例において耳鳴の訴えがあつたが、Vistamycin の副作用と断定することはできなかった。

## I-57 Vistamycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

(誌上発表)

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 Vistamycin(VSM)の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で各標準菌に対してグラム陽性、陰性菌にも抗菌力を有し、病巣由来 Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株には  $0.78 \sim \leq 100$  mcg/ml にわたり広く散逸し、とくに 6.25 mcg/ml に MIC の集中がみられ、KM, AKM などより抗菌力がやや劣っていた。しかし KM 耐性株 (12.5 mcg/ml 以上) のうちかなり VSM 感受性株があり、VSM と同系の KM, AKM, SM, FRM などとは交叉耐性がみとめられた。その他の病巣分離の *Strept. hemolyticus* 8 株, *Diplococcus pneumoniae* 4 株はほとんど 3.13 mcg/ml 前後, *E. coli* 36 株, *Proteus vulgaris* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 16 株などは 6.25 mcg/ml 前後の MIC を示したが、*Pseudomonas aeruginosa* 42 株, *Enterococcus* 7 株は 100 mcg/ml で阻止されなかった。VSM 500 mg 筋注時の健康成人の血中濃度は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で、30 分後に 35.7 mcg/ml と急激に高い Peak に達し、1 時間後に 28.3 mcg/ml と減少し始め、筋注 6 時間後に 2.8 mcg/ml と消失した。また慢性副鼻腔炎の血中濃度のばあいもほとんど同様な時間的消長傾向を示した。VSM 500 mg 筋注 6 時間までの尿中総

回収率は約 70% 前後であつた。VSM 500 mg 筋注 1 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃、咽頭扁桃、上顎洞粘膜組織内移行濃度と血清濃度との相関についても調べた。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 33 例に VSM を筋注もしくは局所的 (20 mg/ml 水溶液の耳浴、ネブライザー) に使用した結果、著効 13 例、有効 14 例、やや有効 2 例および無効 4 例となり、その有効率は 82% (27 例) となつた。とくに臨床的に副作用の発現はみられなかつた。VSM 1 日 1 g 5~12 日間筋注例では、肝機能、血清電解質および Audiogram には悪影響はみとめられなかつた。

### I-58 Vistamycin の基礎的、臨床的検討

(誌上発表)

水野重光・松田静治・森操七郎

佐野慎一・上山卓也

順天堂大産婦人科

Vistamycin の抗菌力を各種細菌について検討すると、ブドウ球菌では 0.78~6.25 mcg/ml の間に感受性分布がみられ、大腸菌、変形菌ではそれぞれ MIC が 1.56~12.5 mcg/ml, 12.5~25 mcg/ml の間にみられた。500 mg 投与後の血中濃度は 30 分~1 時間で Peak に達し、6 時間後も測定可能であつた。なお尿中へは 6 時間まで約 50% が排泄された。その他臍帯血、羊水ならびに乳汁内移行についても経時的に測定観察するほか新生児に本剤を 100 mg/kg 投与し、血中濃度を 12 時間まで測定した結果 30 分後の Peak 値は平均 20 mcg/ml に達し、以後長時間にわたり高濃度の持続がみられた。

臨床成績として産褥子宮内感染、子宮付属器炎など骨盤内感染症、尿路感染症など 23 例に本剤を 1 日 1.0~2.0 g 使用し有効率 78% の成績を得、検出菌別には多数を占める大腸菌に対する治療効果が目立つた。

### I-59 急性呼吸器感染症に対する Vistamycin の効果

(誌上発表)

今野 淳・大泉耕太郎

林 泉・岡 捨 巳

東北大学抗酸菌病研究所内科

各種細菌に対する Vistamycin (VSM) の試験管内抗菌力を PC-G, SM, KM と比較観察した。グ陽菌のうち *Staph. aureus* に対する MIC は 1.56~6.25 mcg/ml, *Staph. epidermidis* に対しては 0.78~1.56 mcg/ml, *Strept. haemolyticus* では 6.25~12.5 mcg/ml, *Dipl.*

*pneumoniae* では 3.12~12.5 mcg/ml であつた。グ陰菌 *Klebsiella pneumoniae* では 3.12~6.25 mcg/ml であつた。以上の菌株では PC-G 感受性と VSM 感受性との間には相関が認められなかつた。VSM 感受性と SM および KM 感受性との関係をみると、VSM は KM 感受性との関連が強く、SM との関連は薄いようであつた。すなわち KM 高度耐性株では VSM 耐性も同時に観察され両者の間に交叉耐性が存在するようである。

上気道および呼吸器感染症 20 例、尿路感染症 1 例、計 21 例に VSM を投与し臨床効果を観察した。投与量は 1 日量 1~3 g, 最低 5 g, 最高 144 g であつた。

化膿性扁桃腺炎、急性気管支炎各 1 例で有効、細菌性肺炎 8 例では有効 7, 無効 1 であつた。肺結核の混合感染例、腎盂腎炎例、各 1 例では無効であつた。肺化膿症 9 例では著効 4, 有効 5 であつたが、他の抗生物質との併用例が多く含まれている。肺化膿症では混合感染が考えられるので、VSM 単独治療には慎重を期すべきと考えられる。

事実、広域合成ペニシリン投与例を対象にした場合、やや浸潤消褪が遅いと思われる例も観察された。

VSM 投与例の聴力検査結果からは聴器毒性は観察されなかつた。

### I-60 人工心肺使用時における VSM の使用経験

(誌上発表)

藤堂景茂・大堀克己

金子正光・和田寿郎

札幌医科大学胸部外科 (主任: 和田寿郎教授)

開心術における感染防止は極めて重要な問題であり、その手術前後を大きく左右する因子である。最近では我々は主として Aminobenzyl-penicillin 系の抗生物質を用いているが、今回 Vistamycin を使用する機会を得た。

VSM は蒸留水で溶解したものを体外循環開始前に充填液中に混入し、人工心肺使用中および使用後の VSM 血中濃度を測定するとともに、術中術後の血液培養を行ない、菌の発育をみないことを確かめた。また術後の GOT, GPT, LDH, BUN, 血液像, 総蛋白量, 血清電解質, 体温の変動を測定し、VSM 投与において特記すべき副作用がないことをたしかめたので、これらの臨床的知見を報告する。

## I-61 Vistamycin による尿路感染症の 治験

(誌上発表)

市川 篤二・中野 巖

広川 勲・村山 猛男

国立東京第一病院

尿路感染症 48 例に VSM を使用した結果、著効 24 例、有効 22 例、やや効 2 例で無効のものはなかった。投与方法は 1 日 1 回 1.0 g 筋注のものが多かったが入院患者については同量を 2 回に分注した。少数例に 1 日量 1.5 g を用いた。淋疾については 1 日 1 回 2.0 g を筋注した。女子急性膀胱炎 26 例中 13 例に著効、13 例に有効であった。このうち大腸菌に因るもの 21 例中 12 例に著効、9 例に有効であった。Staph. aureus による 1 例に著効があり、そのほか Klebsiella による 2 例および Enterococcus による 1 例に有効であった。

そのほかの女子の疾患では慢性膀胱炎 3 例中 2 例に著効、1 例に有効、急性腎盂腎炎の 1 例に著効、慢性腎盂腎炎の 1 例および膀胱周囲炎の 1 例に有効であった。

男子患者では急性膀胱炎 5 例中 3 例に著効を認めたが、このうち 2 例は前立腺肥大症を合併していた。そのほか手術後膀胱炎の 2 例、亜急性前立腺炎兼尿道炎および急性腎盂腎炎の各 1 例に有効であった。

男子急性淋疾 5 例に本剤を用いて著効を認めた。このうち 1 例では軽快後再発を起しているがこれは妻からの再感染によるものと思われる。女子ではこの 1 例のほか 6 才女兒の陰門腫炎に使用して有効であった。

患者から分離した起炎菌に対する VSM の MIC は大腸菌については 3.12~6.25 mcg/ml のものが多かった。淋菌については MIC は 0.2, 0.39, 0.78 mcg の範囲であり、上記の再発例では再発時の MIC は 6.25 mcg に上昇していた。

副作用は特に認められなかった。

## I-62 泌尿器科領域における Vistamycin (VSM) の使用経験

(誌上発表)

熊本悦明・島村昭吾・水戸部勝幸

藤田征隆・木村正一

札幌医大泌尿器科

尿路感染症に対する VSM の臨床成績と、病巣分離菌(尿)について、他の薬剤との感受性の比較を MIC によつて行なった。なお寒天培地の pH は 7.0 である。

1. MIC 測定 (1) *Proteus vulgaris* IAM 1025 で VSM 3.12 mcg/ml, KM 6.25 mcg/ml, AKM 3.13 mcg/ml, SM 6.25 mcg/ml, (2) *E. coli* 34 株で VSM ;  $\geq 100$  mcg/ml 6 株, 50 mcg/ml 9 株, 25 mcg/ml 12 株, 12.5 mcg/ml 5 株, 6.25 mcg/ml 2 株, KM ;  $\geq 100$  mcg/ml 5 株, 25 mcg/ml 6 株, 12.5 mcg/ml 12 株, 6.25 mcg/ml 9 株, 3.12 mcg/ml 2 株, AKM ;  $\geq 100$  mcg/ml 5 株, 25 mcg/ml 8 株, 12.5 mcg/ml 7 株, 6.25 mcg/ml 14 株, SM ;  $\geq 100$  mcg/ml 26 株, 50 mcg/ml 1 株, 25 mcg/ml 5 株, 6.25 mcg/ml 2 株であった。*Proteus* 18 株では、 $\geq 100$  mcg/ml をみると、VSM 15 株, KM 6 株, AKM 4 株, SM 9 株と VSM に最も高度耐性を有していた。*Pseudomonas aeruginosa* 12 株では、 $\geq 100$  mcg/ml をみると、VSM 10 株, KM 9 株, AKM 9 株, SM 12 株であった。(3) さらに VSM  $\geq 100$  mcg/ml のものについて 50~1,600 mcg/ml の範囲でしらべてみると、*E. coli* 6 株中  $\geq 1,600$  mcg/ml 4 株, 100 mcg/ml 2 株, *Proteus* 15 株中  $\geq 1,600$  mcg/ml 7 株, 200 mcg/ml 2 株, 100 mcg/ml 6 株, *Pseudomonas* 10 株中  $\geq 1,600$  mcg/ml 9 株, 100 mcg/ml 1 株であった。このことは尿路感染症においては、*E. coli* に対し 88.2% (30/34), *Proteus* には 61.1% (11/18), VSM 投与が有意であることを予測させる。

2. 急性膀胱炎 7 例に 1.0 g/day 投与で全例著効をみた。男子急性淋疾 2 例に各々 0.5~1.0 g/day 投与し明らかな効果のみとめなかった。膀胱腫瘍術後腎盂腎炎併発例 (*Pseudomonas*) には 1.5 g/day 投与で無効であった。副作用は臨床症状のみとめたものはなく、肝機能、血清尿素窒素に有意の変動をきたしたものはなかった。投与量は 3~13 日間, 1.5~19.5 g であった。

## I-63 泌尿器科領域における Vistamycin の臨床効果について

(誌上発表)

生亀芳雄・藤村 伸・小川秀弥

菅間正気・和久井 守

関東通信病院泌尿器科

大腸菌(患者分離株)に対する本剤の抗菌力、およびその Kanamycin などとの比較についてのべる。

また急性、慢性尿路感染症に対する臨床効果さらに副作用などについて報告する。

## I-64 ビスタマイシンの尿路感染症における応用

(誌上発表)

大越正秋・名出頼男 他  
慶大泌尿器科

ビスタマイシン (Vsm) は、試験管内の抗菌力はカナマイシンと抗菌スペクトルは同じながら1段階劣る場合が多い。

筋注後の血中濃度推移：尿中排泄動態は、他のアミノグリコシド系薬剤と類似している。

臨床効果は、急性単純性炎（膀胱炎等）では充分高い有効率を示したが、腎盂腎炎では少数例ながら全例早期に再発を見た（1日 1.5g 使用）。淋疾では1日 2g 用いれば満足すべき有効率を得るようである。慢性症は症例が少なく決定的なことは云えないが、1例の緑膿菌感染症で、カナマイシンでいつたん菌消失後再発を見たものでは、Vsm のほうが遙かに MIC 値が高いためか、カナマイシンは同量使用で全く無効であった。従がつて投与量を増加してさらに検討する必要があるが、それは副作用の強さについて充分検討した上で行なうべきことであろう。

## I-65 外科領域における SF-733(Vistamycin) の基礎的、臨床的検討

(誌上発表)

石井良治・恒川 陽  
大菅志郎・田中豊治  
慶応義塾大学外科（島田信勝教授）

今回われわれは Vistamycin(VSM) の使用経験を得たのでここに報告する。

### I VSM に対する *Staph. aur.* の感受性

外科的感染巣から分離した教室保存の黄色ブ菌 56 株について各種抗生剤に対する感受性を測定した。VSM の感受性分布は 50 株 (89%) の MIC が 6.25 mcg/ml 以下に存在し、そのほか 50 mcg/ml に 1 株、100 mcg/ml 以上の高度耐性株が 5 株認められた。KM と比較するとほぼ同じ傾向にあり、優劣がつけ難かつた。なお、VSM と KM の間には明らかな交叉耐性がみられた。

### II 血中濃度、尿中排泄

VSM の 500 mg および 1,000 mg を健康成人各 3 名に筋肉内投与し、経時的に血中出现濃度を測定した。500 mg 投与群では 30 分あるいは 1 時間でピークに達し、それぞれ 17.3, 17.1, 17.0 mcg/ml であつた。ま

た 1,000 mg 投与群では 3 名ともに 1 時間後にピークとなり、それぞれ 36.0, 26.5, 23.0 という結果が得られ、個人差が認められた。なお 6 時間後の尿中排泄率は 500 mg 投与群 3 名の平均で 80.1%, 1,000 mg 投与群では 67.3% となつたが、各人の間でかなりのばらつきがみられた。

### III 臨床成績

外科的感染症患者 15 例に VSM を筋肉内投与し、臨床効果を検討した。疾患別にみると、癰あるいは疔が 6 例、蜂窩織炎 3 例、癩疽 1 例、膿瘍 3 例、その他リンパ腺炎、腹膜炎が各 1 例であつた。1 例に投与開始後 5 日目、全身に蕁麻疹様の発疹が現われた。なお筋肉内投与による局所疼痛の訴えはひじょうに軽微で、使用に便であつた。

## I-66 整形外科領域における Vistamycin の使用経験

(誌上発表)

伊丹康人・大戸輝也・杉山義弘  
吉田宗彦・上野博嗣  
東京慈恵会医科大学整形外科

Vistamycin について、基礎的、臨床的検討を行なつたので報告する。

抗菌力：黄色ブ菌 66 株について測定した。その結果 MIC のピークは 1.56 mcg/ml にあるが、KM と比較するとやや抗菌力は劣つている。

また、KM との交叉耐性がみられた。

血中および関節液内濃度：関節水腫を有する患者 3 名に Vistamycin 500 mg を筋注して測定した。検定菌は *Bac. subtilis* ATCC 6633 による薄層カップ法により測定した。培地は Heart Infusion pH 7.2, Standard, Buffer pH 8.0 を用いた。血中および関節液内濃度のピークは、投与後 1 時間のもの 1 例、2 時間のもの 2 例で、関節液への移行はやや劣るが、投与後 6 時間でも血中濃度の平均 7.4 mcg/ml、関節液内濃度 7.9 mcg/ml で持続時間はかなり長い。臨床成績：整形外科領域における感染症 9 例に、成人量 1 日 1~4 g を朝夕 2 回に分けて筋注投与した。その成績は有効 6 例、やや有効 3 例で、検出された菌の KM にたいする感受性の割には、優れた成績ということとはできない。しかし、その反面無効例もみられなかつた。対象としたような難治性のものには少なくとも成人量 1 日 2 g 以上の投与が必要であろう。また、1 日 2 g 75 日間投与例でも audiogram に変化のなかつたことは、本剤の聴力障害が、軽微なものであると思われる。

投与量、副作用、効果の点について、さらに症例数を重ねて検討すべきものとする。

### I-67 小児科領域に於けるビスタマイシンの基礎的、臨床的検討

(誌上発表)

藤井良知・紺野昌俊・岡田一穂

八森 啓・生方公子

東京大学分院小児科

#### 1. 抗菌力について

小児科領域から分離した Coagulase 陽性ブ菌、大腸菌、*Klebsiella* のビスタマイシンに対する感受性分布をしらべ、Kanamycin に対するこれと比較検討した。その結果、ビスタマイシンに対する耐性菌の出現頻度は少ないが、いずれの菌に於いても MIC は Kanamycin よりやや劣るか、ほぼ同等と考えられる成績を得た。しかし、数少ない Kanamycin 耐性菌に対しては、ビスタマイシンも耐性を示しており、交叉耐性は存在する。

#### 2. 吸収排泄について

まず体液濃度測定に於ける基礎的検討を行なった。次いで、5例の小児に 7~10 mg/kg のビスタマイシンを1回筋注した際の血中濃度および尿中排泄量を測定した。

血中濃度は30分に peak を示し、40~50 mcg/ml の値を示すが、急速に下降し、6時間以降は痕跡程度となる。尿中への排泄は良好で平均 79% が回収された。

3. 臨床使用成績については、検討中であるが、吸収排泄のよい割には、小児の急性感染症には、かなりの量を使用しなければならないような印象を、目下のところ受けており、なお症例を増して検討したいと考えている。ただし、腎機能の悪い患者に投与した際には、ビスタマイシンの尿中からの排泄がかなり遅れていることを確認しており臨床使用上は注意せねばならないことである。

### I-68 Vistamycin の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討

(誌上発表)

三国政吉・大石正夫・周田茂雄

今井正雄・高橋篁子・滝沢 元

新潟大学医学部眼科

Vistamycin (VSM) の眼科的応用に関する基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

#### 1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌株に対する VSM の MIC は、KOCH-WEEKS 菌 3.13~6.25 mcg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.39~0.78 mcg/ml, 肺炎球菌 3.13~25 mcg/ml, ジフテリー菌 0.39~0.78 mcg/ml, 淋菌 0.1 mcg/ml, レンサ球菌 12.5~50 mcg/ml, ブドウ球菌 1.56~6.25 mcg/ml, 緑膿菌 >100 mcg/ml である。

#### 2. *Staph. aur.* 感受性分布

臨床分離の *Staph. aur.* に対する抗菌力は、1.56~>100 mcg/ml の範囲に分布し、6.25 mcg/ml に分布の山がみられて 62 株、62% がこれを占めていた。同時に測定した PC をはじめとする 9 剤の抗生剤に耐性株は VSM の 12.5 mcg/ml 以下に発育を阻止されている。KM とは交叉耐性が認められた。

#### 3. 血中濃度

検定菌 *B. subtilis* PCI 219, pH 7.8 磷酸 Buffer を稀釈液とする薄層カップ法により測定した。健康成人に VSM 500 mg, 1,000 mg 筋注後の血中濃度は1時間後、48.0 mcg/ml, 55.8 mcg/ml の peak 値に達し、以後漸減して12時間後、0.2 mcg/ml, 2.8 mcg/ml の濃度が得られた。

#### 4. 眼内移行

家兎眼に 0.5% VSM 液を5分毎、5回点眼すると、前房内濃度は2時間後に peak 値 7.9 mcg/ml を示した。2 mg 結膜下注射では30分後に peak 値 26 mcg/ml が得られた。

点眼、結膜下注射による眼内部への組織内移行はわずかに認められた。

50 mg/kg 筋注により前房内へ1時間後 17.6 mcg/ml の peak 値に達し、6時間後も 11.0 mcg/ml の移行濃度を証明した。眼組織内へは、前眼部、眼内部組織ともかなり良好な移行を認めた。

#### 5. 臨床成績

麦粒腫 8 例、慢性、急性涙囊炎各 1 例、角膜浸潤 1 例、角膜潰瘍 2 例、全眼球炎 1 例、および眼内手術後の感染予防 10 例、計 24 例に VSM を成人 1 回 0.5~1 g, 1 日 1~2 回、小児には 1 回 0.5 g 1 日 1 回、乳児には 1 回 0.25 g, 1 日 3 回筋注した。

著効 3 例、有効 18 例、やや効 1 例および無効 2 例の結果が得られた。

使用 24 例中、副作用は 1 例もみられなかった。

## I-69 Vistamycin の眼科的応用に関する研究

(誌上発表)

葉田野 博・斎藤武久・高橋信夫  
 東北大学眼科 (主任: 桐沢長徳教授)  
 萱場忠一郎・菅原 準  
 いわき市立常磐病院

新抗生物質 Vistamycin に対し、基礎的ならびに臨床的実験を行ない、次の結果を得た。

1. ブドウ球菌 40 株に対する MIC は 1.56 mcg/ml から 25 mcg/ml にあり、KM, AKM より劣っている。
2. 50 mg/kg 筋肉内投与後の家兎の血清内濃度は 60 分で 126 mcg/ml と良好な移行が見られ、360 分でもなお 22.8 mcg/ml の移行があつた。

前房水内への移行は 2 時間にピークがあり 32.7 mcg/ml であつた。これは KM, AKM のピーク時の濃度より高濃度であつた。しかし、房血比は他の 2 剤より低値を示した。

3. 眼組織移行は、眼瞼、結膜、筋肉、強膜等に良好な移行が見られた。
4. 成人 3 名に 500 mg を投与した場合は、1 時間より 2 時間にピークがあり 20~40 mcg/ml の濃度であつた。
5. 臨床的使用は、良好な結果が得られた。副作用として、気分が悪くなつた者が 1 名見られた。

## I-70 ビスタマイシンの聴器毒性についての実験的研究

(誌上発表)

堀 克孝・河本和友  
 東北大学医学部耳鼻咽喉科

モルモットを用い Vistamycin の聴器に対する影響を機能的および病理組織学的に観察し、KM の成績と比較検討した。

1) 体重 350~400 g のモルモット 60 頭を用い、Vistamycin 400 mg/kg/day 投与群 15 頭、600 mg/kg/day 投与群 15 頭、KM 200 mg/kg/day 投与群 15 頭、400 mg/kg/day 投与群 15 頭の 4 群に分け、35 日間連日筋肉内に注射した。

2) 各薬剤投与による動物の聴力の程度を観察するため、注射開始前および注射中 5 日目に 500~8,000 Hz の周波数音に対する Preyer 反射域値を測定し、audiogram を作製比較検討した。

3) 聴力測定後各動物の側頭骨をとり出し、一部は鍍銀法により、一部は LDH 酵素染色を行ない、主として Corti 器の変化について、Surface preparation method により組織学的に観察した。

実験成績

KM 投与群では 200 mg/kg/day, 30 日間投与で 50%, 400 mg/kg/day 20 日投与で全例、P 反射が消失し、Corti 器にも著しい変化が認められた。それに対して Vistamycin 投与群では、400 mg/kg/day および 600 mg/kg/day 35 日間投与しても、P 反射に変化が認められず、組織学的にも全く変化が認められなかつた。

Vistamycin は KM にくらべ抗菌力がやや劣るとの報告もあり、もつと大量に使用した場合とか、腎機能障害があるときにも全く聴器障害が起らないのか等 2,3 の問題が残されているが、少なくとも、KM にくらべ、聴器障害の少ない抗生物質であると考えらる。

## I-71 Vistamycin 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・上田良穂  
 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

Vistamycin (VSM) は *Streptomyces ribosidixcus* から生産された水溶性塩基性の新抗生物質で、水に可溶で安定な性状を有している。われわれは本剤について若干の基礎的検討を行ない、耳鼻咽喉科感染症に使用したので、それらの成績について述べた。

1. VSM 500 mg, 1,000 mg 筋注後の血清の抗菌力を Biophotometer で観察すると、1,3 時間の血清は最もよく *Staph. aureus* 209 P 株の増殖を阻止することがみられた。

2. VSM の *Staph. aureus* に対する抗菌力は、そのピークが 3.13~6.25 mcg/ml にあつて、KM に比較し抗菌力がやや劣ることがみられた。

3. 耳鼻咽喉科感染症 38 例に使用して著効 20 例 (52.6%), 有効 12 例 (31.6%), 無効 6 例 (15.8%) であつた。

4. 38 例の治療症例のうち副作用、とくに聴力障害をみたものはなかつた。

## I-72 口腔外科領域における Vistamycin の基礎的、臨床的研究

(誌上発表)

村瀬正雄・高井 宏

東京女子医科大学口腔外科

### I 基礎的検討

a) 抗菌力については、急性口腔感染症から分離された新鮮な病原性ブドウ球菌 16 株について検討したが、3.125 mcg/ml に peak があり、6.25 mcg/ml 以下のものが 65% であった。また Kanamycin および Streptomycin との間に交叉耐性の傾向を認めた。

b) 血中濃度については、成人男子に 500 mg 1 回筋注法で検討したが、1 時間後に 30 mcg/ml と peak を示し、6 時間後では 4.8 mcg/ml であった。

### II 臨床的検討

a) 対象とした症例は急性顎骨々膜炎、急性智歯周囲炎、急性感染性顎骨嚢胞など 24 症例ならびに汚染が予想される開放性顔面骨々折 5 例と手術後感染予防の目的で投与された 13 例の計 42 例である。投与量は 1~2 g を適宜筋注したが、感染症治療群では平均 1.31 g/日を 5.16 日間投与した。また局所処置は Routine に行なつた。

b) 効果判定は各種症状の改善度を 3 日後、5 日後に診査し、一定の基準により判定した。

c) 成績は感染症群では著効 17%、有効 58%、やや有効 21%、無効 4% で有効率は 75% であった。骨折および術後感染予防群では 1 例のやや有効を除いて他は全部有効と判定された。

d) 副作用は全例 42 例中、特記すべきものを認めず、投与開始時と投与後の GOT, GPT, Alkaliphosphatase, 赤血球数、血色素量などは生理的変動範囲内であり、白血球数は増多より正常化傾向を認めた。

## I-73 口腔外科領域における Vistamycin の使用成績

(誌上発表)

佐々木次郎・松崎輝宏・岩本昌平

近内寿勝・椎木一雄・武安一嘉

宮地 繁・関塚和夫

東京歯科大学口腔外科

Vistamycin による実験顎炎の治療成績と、口腔領域の組織内濃度、および口腔外科臨床における使用成績について検討した結果を報告する。

### 1. 実験顎炎の治療成績

私達はブドウ球菌によるラット実験顎炎に抗生物質を投与して、その治療成績を見ているが、今回は Vistamycin 投与時の実験顎炎の治療成績を観察し、良好な成績を得た。

### 2. 口腔組織への Vistamycin の移行

抗生物質の組織移行性について、小動物を用い、口腔外科と関係の深い、舌、顎下リンパ節、唾液腺(顎下腺)、歯髄などへの Vistamycin の移行を血中濃度と比較してみた。

### 3. 口腔外科領域での臨床使用成績

急性化膿性炎、主として顎炎、口腔底蜂窩織炎に Vistamycin を使用して、臨床効果の判定を試みた。

また、Vistamycin の投与前、投与中ならびに投与後に血液一般検査、肝機能検査を施行して、Vistamycin の生体に与える影響についても検討した。

## I-74 Vistamycin の口腔外科領域における臨床使用経験

(誌上発表)

上野 正・清水正嗣

茂木克俊・山本悦秀

東京医科歯科大学歯学部第 1 口腔外科学教室

今回、われわれは、Aminoglycoside 系で新しく開発された抗生物質 Vistamycin について臨床試用の機会を得たので、その口腔外科領域の使用経験を報告する。

対象症例は、顎顔面口腔領域の感染症例ならびに術後感染予防を目的としたものの 2 群計 16 例である。

感染症群・術後感染予防群を問わず、投与法は、数例の局所投与をのぞき、筋注であり、1 日 1~2 回に分けられた。1 日投与量は、500~1,000 mg であった。

感染症群については、当科初診時、起因菌の検出を試みたが、全例とも陰性であった。これは、当科外来を訪れる患者に、他医よりの紹介患者が多いため、すでに、種々な抗生物質の投与を受けており、起因菌の検出が困難であったと考えられる。

効果判定は、局所の疼痛・腫脹などの消退とあわせ、体温など全身の所見にも注目して行なつた。副作用の有無については、投与前および投与後に、聴力検査・肝機能検査・腎機能検査・血液検査・筋注部の局所々見の観察によつて行なわれた。

臨床成績は、感染症群 10 例中著効 3 例、有効 4 例および無効 3 例であった。無効例は、放射線性骨髄炎が多かつた。術後感染予防群 6 例中有効 5 例、無効 1 例であった。副作用の発現は、全例に認められなかつた。