

PC-G, MCPI-PC, DMP-PC, CER に対する(卅)のものはそれぞれ 65%, 10%, 58.3%, 40.7% で, かなりの耐性が認められた。

女子尿路感染症の菌数培養

100 まで 11 (13.9%), 1,000 まで 13 (16.5%), 計 30.4%, 10^4 まで 33 (41.8%), 10^5 まで 22 (27.8%), $1,001 \sim 10^5$ までが計 69.6% である。すなわち, 上部尿路感染症ではその 2/3 は 1,000 以上の菌数を示す(下部尿路感染症は 5,000 以下)。

検出菌の頻度

桿菌 80 (54.1%), 球菌 68 (45.9%) で桿菌がやや多い。ことに *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudom.* が多い。

E. coli の薬剤感受性

初回培養時の *E. coli* は KM, CLM, NA, PfS, Ft, GM に高感受性(90% 以上)を示した。

2 回以後培養時の *E. coli* においてもなお上記薬剤に感受性のものが多かった。

新薬シンポジウム I. ビスタマイシン

I 基礎

1) ビスタマイシンの抗菌力および動物実験

萩原 義 郷

久留米大学微生物学教室

アンケート協力機関名

関西医科大学 第一内科
 大阪市立大学 第一内科
 国立泉北病院 内科
 大阪市立桃山病院 内科
 熊本大学 第一内科
 長崎大学 第二内科
 高知県立中央病院 小児科
 名古屋市立大学 第一外科
 広島大学 第一外科
 大阪医科大学 整形外科
 神戸保健中央病院 産婦人科
 名古屋市立大学 耳鼻咽喉科
 岡山大学 皮膚科
 九州大学 皮膚科
 神戸大学 泌尿器科
 徳山大学 泌尿器科
 岡山大学 泌尿器科
 鹿児島大学 泌尿器科
 九州大学歯学部 口腔・細菌学教室
 京都薬科大学 微生物学教室
 久留米大学 微生物学教室

臨床から分離された各種の細菌について調べたビスタマイシン(VSM)の抗菌力および感染動物治療実験について結果を簡単に報告する。

1. *Staph. aureus* (531 株) および *Staph. epidermidis* (119 株) の VSM に対する MIC の分布は, ともに 3.13 mcg にピークをもち, 全株の約 30% であつた。また 100 mcg 以上の耐性菌は約 7% であつた。また *Str. hemolyticus* (58 株) の VSM に対する MIC のピークは 6.25 mcg にあつた。いつぼう *Str. fecalis* (69 株) の 99.9% は 100 mcg 以上の耐性株であつた。

2. *E. coli* (571 株), *Proteus* (164 株) および *Klebsiella* (233 株) における MIC のピークは, それぞれ 6.25 mcg, 12.5 mcg, 6.25 mcg にあつた。また *Shigella* (70 株) の VSM に対する MIC の分布におけるピークは 6.25 mcg にあり全株の約 62% であつた。いつぼう *Pseudomonas* (170 株) においてはその 94.1% が 100 mcg 以上の耐性株であつた。

3. *Staph. aureus* における VSM (531 株), カナマイシン (KM) (471 株), アミノデオキシカナマイシン (AKM) (155 株) およびストレプトマイシン (SM) (100 株) に対する MIC の分布は VSM, SM においては 3.13 mcg に, KM, AKM においては 0.78 mcg にピークをもつていた。実験的に *Staph. aureus* 209 P 株を用いて調べた耐性分布においても, 効力において VSM は KM の約 1/1.5~1/2 であることが認められた。すなわち *Staph. aureus* においては VSM と KM の効力を比較すると KM がややすぐれていることが示された。

4. *E. coli* における VSM (571 株), KM (515 株), AKM (101 株) および SM (62 株) に対する MIC の分布は VSM, KM および SM の場合 6.25 mcg にピークがあり, いずれもほぼ 25% をしめていた。また AKM ではそのピークは 12.5 mcg にあつた。実験的に *E. coli* NIHJ 株を用いて行なつた VSM および KM に対する耐性分布は, ほぼ同じカーブを示していた。すなわち, *E. coli* においては VSM と KM の効力は, ほぼ同じ程度であることが示された。

5. 各菌株 (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* および *Shigella*) における VSM と KM, AKM, SM, フラジオマイシン (FM), およびゲンタマイシン (GM) との相関係数は, 各菌種においてほぼ類似しており, 各薬剤に対するその値はそれぞれ約 0.85, 0.87, 0.5, 0.87 および 0.001 であり, 前4者に対しては高い相関が示された。GM とは相関がないと思われる。

6. マウスによる動物実験において, VSM 40 mg/kg による治療実験結果ではグラム陽性菌感染 (10 LD₅₀~5

LD₅₀) の場合, *Dipl. pneumoniae*, *Staph. aureus* および *Str. hemolyticus* の感染治療群においてその生残率はそれぞれ 60%, 40% および 20% であった。またグラム陰性菌感染 (10 LD₅₀~5 LD₅₀) の場合, *Kl. pneumoniae*, *Proteus* および *Pseudomonas* 感染治療群においてその生残率はそれぞれ 70%, 50% および 10% であった。また *Kl. pneumoniae* 感染マウスを用いて行なった治療実験では, VSM の効果は KM のそれと同程度であった。

2) 体内分布・排泄

岡本 緩子

関西医科大学第一内科

Vistamycin の体内分布, 吸収, 排泄について西日本化学療法学会シンポジウムのアンケートを集計するにあたり, お答え頂いた 20 施設の方々にお礼申します。

抗生物質の体液内濃度測定において, いつも問題になることは, その測定方法, 培地および Standard を何で希釈したか, という点で, 例えば蛋白結合率の高い薬剤では, それを血清で希釈したばあいと Buffer 希釈とでは Standard Curve に差が大きく見られ, また検定菌の, その抗生剤に対する MIC によつて測定可能範囲のちがいが出て来る。

Vistamycin で事実, 私共がヒト血清希釈と pH 7.2 の Buffer 希釈と比較したところ, 両者は途中で cross する線が *Bac. sub.* 219 株を検定菌としたときに得られたので, 今度は *Staph. aureus* 209 P 株を使用して同様のことを行なつてみると両者は cross しないが測定可能範囲が大変せばまり血清と Buffer 希釈に相当の差がみられる。以上のようなことから Vistamycin 血中濃度測定委員会というものが出来, 検定菌は *Staph. aureus* は Vistamycin に対する感受性がひくいので *Bac. subtilis* を使う。培地の pH と標準液 pH (希釈液血清) との組み合わせをかえて Standard をたててみよう, という点になつた。その結果 pH 7.4 の Heart Infusion Agar (以下, HIA) を使つて標準液を pH 8.0~7.0 の Buffer をかえて立ててみたが pH 8.0 と 7.0 との差が割に少ない。同じことを pH 7.2 の Mycin Assay Agar (以下, MAA) でやってみると標準液希釈 pH による差が大きい。つぎに培地の pH をそれぞれ 8.0 にして同様に Standard をたてると HIA と MAA との間に差は少なくなるが標準液 pH によつてバラツキが大きくなる。また Standard をヒト血清で希釈し, 培地およびその pH をかえてみると MAA の阻止帯 (pH 8.0>7.2) が HIA より長くなり培地による差が明らかにみとめられ

た。測定方法による差もあり (カップ法ついで重層法), 測定委員会の結論としては測定菌量は 10⁵ ぐらいとし, 検定資料は採取後なるべく早期に測定する。培地および希釈液は何をつかつてもよいが, 必ず何を使用して Standard Curve をたてたか明記するように, という点になつたが, これら決定事項は今後の新しい抗生剤の体内分布, 吸収, 排泄をしらべるときに一般に通ずることである。

そこで各施設より頂いた測定方法をしらべてみると, カップ法がもつとも多く, 検定菌は, すべてが枯草菌で PCI, ATCC-6633, それぞれ約半数ずつであった。培地は 15 施設中 12 施設が HIA をつかわれ, その pH は 7.0~7.2 のものがもつとも多く (9 施設), Standard は血中濃度測定にはヒト血清希釈を, 尿中濃度測定には Buffer 希釈をつかっている施設が 3 カ所, Buffer 希釈を Standard としている所では pH 7.2 を使用している所が多かつた。

はじめに Vistamycin 50.0 mg の血中濃度である。私共が帯培養法で 6 名の健康者に Vistamycin 500 mg 1 回筋注した血中濃度のピークは 30 分後にあり 26 mcg/ml で, 8 時間目で trace になつている。カップ法で Buffer 7.2 と 8.0 で Standard をたてたものを比較すると例数はちがうが pH 8.0 のほうがややピークがひくくでている (pH 7.2~28.5 mcg/ml, pH 8.0~24 mcg/ml)。重層法では Buffer 希釈よりヒト血清希釈を Standard にしたほうが, ピークがやや低く出ている (Buffer pH 7.0~7.1~27.7 mcg/ml, ヒト血清~23 mcg/ml)。つぎに Vistamycin, Kanamycin のそれぞれ 500 mg と Kanendomycin 250 mg の筋注 cross over の成績は, その血中濃度が Kanamycin, Vistamycin, ついで Kanendomycin の順になつている (Vistamycin は Kanamycin にほぼ一致した血中濃度)。

いずれにしても, どの方法でも Vistamycin 500 mg 1 回筋注の血中濃度のピークは, 30 分後ないし 1 時間にあり, 28~23 mcg/ml で 6~8 時間で trace となるといのが大部分の成績である。

Vistamycin 1 回 1 g の筋注時血中濃度のピークは 1 時間目にあり, 36 mcg/ml で 9 時間目でも 2.9 mcg/ml であった。

Vistamycin 500 mg 1 回筋注時の尿中排泄状態を 10 施設のデータでまとめたが, 各施設の測定時間が, まちまちであるので各時間毎に集計したが, 8 時間で平均 57% の排泄率で, そのほとんどが 4 時間内に出ている。経時的に測定した 9 例の排泄率でも 8 時間平均 56% であった。

腎の軽度障害時には 24 時間で 18.8% の回収率であ

り、高度障害例では48時間で0.33%しか排泄されず、この例の血中濃度は1時間目に48 mcg/mlで、半減するまでに72時間を要している。

Vistamycin 50 mg/kg を家兎に静注したときの胆汁内排泄率は0.28%で良くない。

胎児内移行は分娩時500 mg 筋注の臍帯血濃度が母体血の約1/3程度であつた。

骨髄内移行を兎10羽でしらべてあるが、よく移行し、また骨折時の血腫内移行も良好である。

当教室のVistamycin 167 mg/kg、長崎大の20 mg/kg ラットに筋注したときの臓器内濃度は、Vistamycin は腎、血清、肺の順に高く、肝ではほとんど認められない(Kanendomycin に似ている)。

3) 聴器毒性

齊藤 等

京都府立医大耳鼻科

実験動物として健康な耳介反射正常の黒目のモルモット44匹を使用した。20匹をビスタマイシン筋注用に、14匹を鼓室内注入用に、10匹をコントロールとして同一環境で飼育した。

筋注として、ビスタマイシン400 mg/kg/日を10日間、大腿筋内に注射した。鼓室内注入として、100 mg/0.1 ml 生食と10 mg/0.1 ml を用いた。この場合は、対照としてカナマイシン、マトロマイシンおよび生食水を用いた。

聴器毒性の検討方法は以下のとおりである。

1) プライエル耳介反射の測定

500, 1,000, 2,000, 4,000 の各ヘルツについて、投与前、5日目、10日目完了後の合計3回測定した。

2) 電気生理学的検討

蝸牛基底回転中央階に微小ガラス電極を刺入して、各種の蝸牛内電位を測定した。刺激は0.5 K, 1 K, 2 K, 4 K, 8 K ヘルツの tone burst を closed sound system で負荷した。

3) 形態学的、組織化学的検討

電気生理学的な検討をした反対側の蝸牛を用いた。Surface preparation 法により、Sudan Black B 染色とコハク酸脱水素酵素染色を行ない検討した。

その結果、筋注群では九州大学の成績と合せると、ビスタマイシン400 mg/kg を10~28日間投与しても、聴器障害は観察されなかつた。いつぼう同量のカナマイシン投与では70~100%の聴器障害が観察された。

鼓室内注入によつて、正円窓経路による聴毒性が、炎症の影響がかなり加味されていたが、証明された。但し

10%以上の高濃度であつた。結論として、ビスタマイシンの聴毒性は全く否定はできないが、カナマイシンにくらべその毒性は、はるかに低く、通常投与量(1日0.5~1g)では、その副作用の出現は心配しなくても良いといえる。点耳薬としても、1%以下なら危険性はほとんどない。

3) 腎毒性

川岸弘賢

関西医大外科(主任 山本政勝教授)

体重100±20gの健常Ratに対してそれぞれVSM 50, 100, 200, 400, 800 mg/kg を14~21日間にわたり連続筋注の上、その前後にわたる尿中蛋白、糖BUN、血清クレアチニンの消長および腎組織に及ぼす影響についてH.E, PAS, Toluidine blue, Acid phosphatase, β -Glucuronidase, LAP, Alkaline phosphataseなどの面から各群について投与量別に比較検討を行なつた。なおKM 200 mg/kg を14~21日間にわたり連続筋注した群についても全く同様の検索を行なつた。

まず尿中蛋白に関してKM 200 mg/kg 連続3週間投与群では100 mg/100 ml であるのに対しVSM 200 mg/kg 投与群では30 mg/100 ml であり尿蛋白の面からVSMはKMよりすぐれており、またBUNの面から検討すると3週間連続筋注でVSM 200 mg/kg 投与群では27 mg/dl, KM 200 mg/kg 投与群では36 mg/dl と上廻っている。次いで血清クレアチニンに関しては各各正常範囲で著変は認めなかつた。次にそれぞれの投与群について経時的に腎の変化を組織的に検討した結果、連続2週間VSM 200 mg/kg 投与群で近位尿細管上皮の変性が表われてくるがKM 200 mg/kg 投与群と比較すると程度も弱くVSMの投与量の増加とともに腎組織の変化も強くなる。またVSM 200 mg/kg に低分子デキストラン10 ml/kg を連続2週間投与した群では尿細管上皮の変性、扁平化、壊死を認めるが単独投与群では尿細管上皮の変性だけである。

次に酵素組織的に検討した結果、KMのほうがVSMよりも酵素反応が強く証明され、VSMに低分子デキストラン併用群でも酵素反応が強く証明された。このことはこれらの薬剤が近位尿細管細胞になんらかの障害作用を及ぼし、これらの細胞内消化過程にLysosome含有の水解酵素群がなんらかの形で関与しているものと推定された。

以上の実験から、VSMはKMよりも腎毒性が少なく人体の投与量になおしてVSM 40 g/1日を連続2週間行なつて始めて尿細管上皮の変性が確実に認められるこ

とから大量投与を行なつても腎障害を来さないものと考えられるが、これは正常腎に対するものであり腎障害を来している場合はその様相も異なつて来る。

追加発言

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物学教室

教室保存標準菌株について VSM と KM の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従つて測定した結果、Gram 陽性菌については VSM は KM よりやや劣り、Gram 陰性菌ではほぼ同等であつた。

Staph. aureus, *E. coli* に対する VSM の殺菌作用は、いずれも KM のそれよりやや弱かつた。

マウス実験の感染症に対する VSM の治療効果について、*Staph. aureus* Neumann 株 (MIC: VSM 625 mcg/ml, KM 3.12 mcg/ml) を用い KM と比較した結果、MIC と並行した効果を得た。

Diplo. pneumoniae III型菌に対する VSM, KM の抗菌力はともに MIC が 6.25 mcg/ml であつたが、*Staph. aureus* の場合と異なり、VSM が KM より優れた効果を示した。

E. coli についても検討した成績では KM が優つていた。

追加発言

荒 谷 春 恵

広島大学医学部薬理学教室

Vistamycin (VSM) の薬理について、一般薬理作用と血清蛋白との結合を、aminoglycoside 系5種類と比較し、つぎの結果を得た。

血圧、呼吸および心電図に対し、80~100 mg/kg でもほとんど影響を与えなかつた。摘出心臓に対しては 10^{-4} ~ 10^{-8} g/ml で自動運動を抑制するが、その作用は一過性であり、atropine によつて影響をうけなかつた。血管に対しては 10^{-1} g/ml でやや灌流量が増加する程度であり、ほとんど作用しない。したがつて、VSM は循環系に対しみとむべき作用のないものと考えられる。

平滑筋に対する作用(モルモット、ウサギ腸管)に対し、 5×10^{-4} g/ml で抑制の傾向をしめし、BaCl₂, acetylcholine, histamine との間に拮抗作用がみられた。

このような諸作用を、近縁の抗生物質5種と比較すると、作用態度はほとんど同一傾向であり、最少作用量は、血圧の場合、Gentamicin 5 mg/kg, AKM, Kanamycin, Streptomycin 10 mg/kg および Aminocyclitol 20 mg/kg であるのくらべ、VSM 80 mg/kg であり、もつとも作用が少なく、このような傾向は急性毒性 LD₅₀

の場合にもみられた。したがつて VSM は一般薬理作用の面から他の aminoglycoside 系抗生物質よりも安全性が高いものと考えられる。

血流中での VSM の動態を知るために、限外濾過法で結合率を検討した。結合率と結合活性率は Kanamycin と同一程度であり、血流中では VSM と KM とはほぼ同一程度であつた。

II 臨 床

1) 内科, 小児科

三 木 文 雄

大阪市大第一内科

内科 10 施設, 小児科 4 施設での Vistamycin (以下、VSM と略す) の臨床使用成績の集計を報告する。VSM 投与症例は内科 57 例, 小児科 48 例であるが、このうち臨床効果の評価の対象として不適当な症例を除外した内科 46 例, 小児科 35 例について、VSM の臨床効果を検討した。

内科一般感染症 30 例 (呼吸器感染症 19 例, 尿路感染症 10 例, 骨髄炎 1 例) 中著効 10 例, 33.3%, 有効 13 例, 43.3%, 無効 7 例で、有効率 76.7% である。

呼吸器感染症のうち無効例は、高齢者、混合感染症例あるいは KM 耐性菌感染症である。

尿路感染症は起炎菌の種類に関係なく VSM の効果が認められた。

VSM 1 日投与量は 1.0~1.5 g が大多数を占め、全体の症例数も少なく、投与量と臨床効果の関係は明らかにし難い。

小児科 35 例 (呼吸器感染症 17 例, 尿路感染症 8 例, 膿皮症 8 例, 中耳炎, 骨髄炎各 1 例) 中、著効 9 例, 有効 20 例, 無効 5 例, 効果判定不能 1 例で、判定不能の 1 例を除外した 34 例での有効率は 85.3% である。

起炎菌別にみると、KM 耐性の *Aerobacter*, *Pseudomonas* および *Proteus* による症例以外、呼吸器感染症, 尿路感染症および膿皮症いずれも大多数が著効または有効の成績を示した。

小児科領域での VSM 1 日投与量は 20 mg/kg 内外あるいは 50 mg/kg 内外の症例が多いが、なお症例が少なく、投与適量を規定し難い。

赤痢保菌者、腸炎ピブリオ症、サルモネラ症、腸炎等、腸管感染症に対する VSM の効果はサルモネラ症に於いて除菌効果が認められない以外、すべて臨床的および細菌学的に効果が認められた。

副作用として、VSM 投与全症例 105 例中、1 例に発疹の発現が認められた以外、聴力障害、肝、腎機能障害、

末梢血液像の異常の報告は存在しない。

2) 外科, 整形外科, 産婦人科, 眼科

犬飼昭夫

名古屋市立大学第一外科

外科領域 5 機関, 整形外科領域 2 機関, 産婦人科領域 3 機関, 眼科領域 1 機関, 計 11 機関の臨床使用成績について集計を行なった。外科領域総数 83 例中 (術後感染予防 18 例, 効果不明 4 例を除く) 61 例, 整形外科領域総数 22 例中 22 例, 産婦人科領域総数 33 例中 32 例 (効果不明 1 例を除く), 眼科領域総数 3 例中 3 例, 計 118 例について臨床使用成績を検討した。外科的感染症 (表在性感染 31 例, リンパ節炎尿路感染症等 61 例中著効 3 例, 有効 48, 無効 10 (有効率 83.6%), 疾患別にはグラム陰性菌感染症には有効率は低い。整形外科領域では骨髄炎, 開放性骨折 2 次感染等 11 例中著効 5, 有効 6, 総数 22 例中著効 5, 有効 12, 無効 5, 有効率 77.3%, 産婦人科領域 32 例中著効 3, 有効 21, 無効 8, 有効率 75% であった。32 例中 16 例の尿路感染症あり悪性腫瘍手術等に合併して起る合併性尿路感染症では有効率 75%, 単純な尿路感染症では有効率 87.5% であった。眼科領域では 3 例に使用し全例有効であった。投与量, 回数別臨床効果を 95 例について検討した。0.5g/日投与では有効率 86.2%, 1g/日投与が 95 例中 49 例あり有効率 81.6%, この内 one shot 投与が 27 例, 有効率 77.8% であるが, 0.5g×2/日投与は 21 例, 86.4% の有効率であった。総投与量 9g 以下のものが 95 例中 68 例あり, 中でも 3g 以下のものが最も多く 82.8% と良好な成績であった。検出菌と有効率との関係を見ると, G(+) 菌 32 例, G(-) 菌 28 例でそれぞれ 84.4%, 85.7% であった。無効例は 3 科領域で計 23 例 (効果判定総例数 141 例の 16.3%) で, 内訳をみると本来 VSM に低感受性の菌に使われたもの 4, 脊椎疾患臥床中の尿路感染, 子宮癌術後の骨盤内感染等, いわゆる“抗療性感染”に 8 例等である。副作用は頭痛 1 例, 注射時に一過性の顔面しびれを認めたもの 1 例で, 他に腎毒性, 肝毒性, 聴器毒性等, Allergy 反応等を示したものはなかった。

皮膚科・泌尿器科領域

原 信 二

神戸大学泌尿器科

泌尿器科

徳島, 岡山, 広島, 九州, 鹿児島, 神戸各大学, 浜の町共済病院の 7 施設から集計したピスタマイシンの使用

症例は尿路感染症例, 術後感染予防症例の 133 症例であった。ピスタマイシンの臨床効果は著効 36 例, 有効 57 例, 無効 50 例, 有効率 69.9% であった。

さらに詳細に検討してみると, 単純な尿路感染症群には 53 例に使用し, 著効 28 例, 有効 19 例, 無効 6 例, 有効率 88.7%, 特に淋菌性尿道炎に対して 15 例に使用し, 著効 9 例, 有効 3 例と効果がいいのが目立つ。

複雑な尿路感染症に対しては 73 例に使用し, 著効 8 例, 有効 31 例, 無効 34 例と効果はあまりかんばしくなかった。

起因菌別臨床効果は単純な尿路感染症の *E. coli* に対して 91.3%, 複雑な尿路感染症群の *E. coli* に対して 68.7%, 単純な尿路感染症群の *N. gonorrhoea* に対して 73.3% と効果はかなり良好であるが, *Klebsiella*, *Proteus* に対しては効果は不良であった。

1 日投与量と臨床効果は単純な尿路感染症群では 1.0g, 2.0g 投与例は 88.9%, 100% と投与量を増すことによつて有効率は上昇したが, 複雑な尿路感染症群では投与量と臨床効果との間には相関関係を認めなかった。総投与量と臨床効果の間にも相関関係を認めなかった。

皮膚科

岡山, 九州, 久留米 3 大学から集計した皮膚科領域のピスタマイシンの使用例数は 30 例でその臨床効果は著効 7 例, 有効 16 例, 無効 7 例, 有効率 76.7% であった。症例の大部分は癬・癩腫症, 毛嚢炎の症例であり, 表在性化膿性疾患に対しては効果は良好であった。

起因菌別臨床効果は *Staph. aureus* に対しては 90.0%, *Staph. albus* に対しては 77.8% であった。

1 日投与量と臨床効果は 0.5g 投与群では 93.8%, 1.0g 投与群では 55.5%, 2.0g 投与群では 50.0% と 1 日投与量と臨床効果の間には相関関係が認められなかった。

総投与量と臨床効果との間においても同様に相関関係は認められなかった。

泌尿器科領域において 133 例, 皮膚科領域において 30 例, 計 163 例において副作用を観察したが耳鳴・顔面シビレ感 1 例, 頭痛 1 例, 計 2 例に認めた。

追加発言

馬場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

名古屋市立大学耳鼻咽喉科および大阪大学耳鼻咽喉科の 2 機関の臨床成績を集計した。

1. 投与方法

1) 全身投与: 1 日 500mg 1 回ないし 2 回 (朝夕), すなわち 1 日量 500~1,000mg を筋注投与した。

2) 局所応用：慢性化膿性中耳炎症例に対し1日1回12.5 mg/0.5 ml 溶液を耳浴に用いた。

2. 治療成績

総症例数 34 例中著効 9 例，有効 14 例，やや有効 5 例，無効 6 例で，著効・有効合せての治効率 67.6% であった。筋注群と局所応用群とに分けてみると，筋注群では急性扁桃炎，耳癩，鼻癩，先天性耳瘻孔化膿症，急性副鼻腔炎，急性喉頭蓋軟骨膜炎など慢性化膿性の感染症に対し高い有効率が得られたが，耳下腺炎や頸部リンパ節炎など少々深い部位の感染症にはやや切れ味が鈍いように思われた。喉頭癌などの術後感染予防に使用されたものは 3 例ともほぼ目的を達し，いずれも有効と判定された。これら筋注のみの成績を小計すると 79.2% の治効率であった。耳浴による慢性化膿性中耳炎 10 例の成績は 40% に効果をみたにすぎず，緑膿菌などの抗菌スペクトル外のグラム陰性桿菌が関与する症例が多いことに低治効率の 1 因があると考えられた。検出菌種別には黄ブ菌，溶連菌，肺炎球菌などグラム陽性球菌検出例の成績はほぼ良好であるが，グラム陰性桿菌のうち肺炎桿菌や大腸菌などの検出例には著効，有効例がみられたが，緑膿菌，プロピデンシアの検出例には無効であった。

3. 副作用

35 例中 2 例に紅斑型発疹を認め (2 日目，9 日目)，投与を中止した。その他聴力検査上，本剤の影響を認めたものはなく，臨床上也聴器毒性の低いことがわかれた。

4. 組織内濃度

500 mg 筋注 2 時間後 4 例平均の口蓋扁桃では 4.9 mcg/g，上顎洞粘膜で 2.3 mcg/g の組織内移行を認めた。

1) Vistamycin に関する細菌学的研究

(誌上発表)

中沢昭三・小野尚子
大槻雅子・右田洋子
京都薬科大学微生物学教室

〔目的〕 明治製菓中央研究所において研究開発された Vistamycin (VSM) について Kanamycin (KM) を比較薬剤として細菌学的基礎研究を行なった。

〔方法〕 試験管内抗菌力測定は日本化学療法学会感受性測定法により行ない，臨床分離株に対する感受性分布および抗菌力に及ぼす諸因子の影響は日本化学療法学会感受性測定法に準じて行なった。殺菌的作用の検討は Brain Heart Infusion ブイオンを用い対数期の途上で薬剤を添加し，以後時間の経過による生菌数を求めた。

マウス実験的感染症に対する治療効果は *Staphylococcus aureus* Neumann 株，*Diplococcus pneumoniae* III 型株，*Escherichia coli* NIH 株をそれぞれマウスに攻撃し，各薬剤を 2 時間後に 1 回皮下注射することによりその治療効果を生存率および ED₅₀ で求めた。

〔経過・結論〕 試験管内抗菌力はグラム陽性菌群では VSM にくらべ KM の抗菌力がほぼ 1 段階すぐれていた。グラム陰性菌群については VSM と KM と同等の菌種あるいは KM のほうが 1 段階すぐれている菌種などがあつた。臨床分離ブドウ球菌に対する感受性は KM のほうが若干すぐれていた。臨床分離大腸菌に対しては両薬剤同一の分布を示した。培地 pH，人血清添加，接種菌量による影響は VSM は KM と同様の傾向を示した。殺菌作用の検討はブドウ球菌，大腸菌の 2 種の菌を用いて行なつたが，いずれも KM のほうが VSM にくらべ殺菌作用はやや強いようであった。マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する治療効果は KM の効果が優れていた。肺炎球菌感染症に対する治療効果は逆に VSM のほうがすぐれていた。グラム陰性桿菌である大腸菌感染症に対する治療効果は KM にくらべ VSM の効果がやや劣つていた。

2) Vistamycin に関する実験的研究

(誌上発表)

西沢夏生・河盛勇造
国立泉北病院内科

研究目的：Vistamycin (VSM) の各種細菌に対する試験管内抗菌力および投与後血清中濃度ならびに血清抗菌力を，SM および KM と比較検討した。

研究方法：試験管内抗菌力は日本化学療法学会標準法により，寒天平板希釈法を用いて測定した。血清中濃度は 2 症例について，VSM と KM 各 0.5 g 筋注を Cross over して行ない，1，2 および 4 時間後濃度を枯草菌 PCI-219 を検定菌とし，pH 7.1 リン酸緩衝液を標準溶液とした重層法により定量した。

血清抗菌力は血清を 5 倍ないし 320 倍まで階段希釈し，ブドウ球菌 209 P 株および生田株 (PC-G 耐性) を接種して 24 時間の発育により判定した。

研究成績：ブドウ球菌 13 株に対する MIC は，VSM と KM がほぼ同値を示した。しかし SM 耐性株にも抗菌力を呈した。*E. coli* などグラム陰性桿菌 11 株に対しても，KM とほぼ同程度の抗菌力を呈した。各 0.5 g 筋注後の血清中濃度および血清抗菌力も，VSM, KM の間に著しい差を認めなかつた。

結論：VSM は KM とほぼ同程度の抗菌力を有し，

また交叉耐性が認められた。筋注後の血清中濃度および血清抗菌力もほぼ KM と等しかった。

3) Vistamycin に関する基礎的研究

(誌上発表)

齋藤 厚・井上和義・猿渡勝彦
林 愛・餅田親子

長崎大付属病院中検

原 耕平・那須 勝

長崎大第二内科

VSM(Vistamycin)に関して、KM, AKM と比較して基礎的研究を行なった。

1) Rat 臓器内移行性: VSM, KM, AKM 各 20 mg/kg 筋注後, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間毎の臓器内濃度を各群 2 匹平均で *B. sub.* ATCC 6633 を被検菌として, pH 7.8 磷酸緩衝液を被検菌として, Cup 法で測定した。各薬剤はほとんど同様の分布パターンを示した。すなわち 1/2 時間にピークを有し, 腎 72 mcg/ml (KM 121.0, AKM 53.4), 血清 63.8 mcg/ml (KM 37.8, AKM 30.0), 肺 11.3 mcg/ml (KM 5.3, AKM 6.2), 肝 trace (KM 0.77, AKM 0) で 6 時間では血清, 肺, 肝とも測定できなかったが, 腎ではなお 31.8 mcg/ml (KM 10.2, AKM 15.5) の高値を示した。

2) 健康成人男子 5 名の Cross over による血中濃度および尿中排泄状況: 各薬剤とも個体差は少なく, また薬剤間にも特に差はない。500 mg 1 回筋注の血中濃度は, VSM (30': 21.9 mcg/ml, 1°: 23.4, 2°: 16.5, 4°: 6.4, 6°: 3.9), 尿中排泄は 6 時間で, VSM 71.8% (KM 74.6, AKM 84.5) を回収した。

3) 臓器ホモジネートによる力価の減少: 各薬剤とも肝, 腎, 肺の順で力価の減少は大きく, VSM における残存率は肝 30%, 腎 33%, 肺 67%, 血清 100% であった。

4) 抗菌力: 当検査部保存標準株 17 株, 本年度臨床材料分離株 [G(+) 球菌 273 株, G(-) 桿菌 411 株] 計 701 株について化療標準法に従がい 3 薬剤同時にその MIC を測定した。詳細は省略するが, 3 薬剤間に交叉耐性を認め抗菌力は $AKM > KM \geq VSM$ となった。

5) pH による MIC の変動: *E. coli* NIHJ JC-2, *Staphylococcus aureus* 209 P について試験管法で測定した。培地 pH が高くなるにつれて抗菌力は大きくなり 3 薬剤とも同様の傾向であった。

6) 嫌気条件での MIC の変動: STEEL-WOOL 法による嫌気環境では培地の pH が低くなるためか通性嫌気性菌に対して MIC は大きくなった。

4) Vistamycin に関する薬理学的研究 第 1 報

(誌上発表)

荒谷春恵・山中康光

大西黎子・河野静子

広島大学医学部薬理学教室

新アミノ糖抗生物質 Vistamycin (VSM) の一般薬理作用を検討し, つぎの成績を得た。

1) 循環系機能に対する VSM の影響を, ウサギ血圧(常法), ウサギ心電図(II誘導), ウサギ摘出心房(MAGNUS 法)およびカエル摘出心臓(塩谷三法)について検討したが, その作用と最少作用濃度は, 血圧-軽度下降(80 mg/kg), 心電図-徐脈(波型には変化なし)(100 mg/kg), ウサギ摘出心房-抑制(拍動数には変化なし)(1 mg/ml), カエル摘出心臓-抑制(拍動数には変化なし)(100 mcg/ml) であり, Atropine もしくは迷走神経切断によっても, このような作用は影響を受けなかった。また Acetylcholine や adrenaline 感受性にも変化はなかった。つぎにウサギ耳殻血管(KRAUKOW-PISSEMSKI 法)-拡張(100 mg/ml) であつた。

2) ウサギ呼吸に対し, 100 mg/kg(IV) 適用の場合にも全く影響はみられなかった。

3) 平滑筋に対する作用をモルモットおよびウサギ腸管(MAGNUS 法)について検討したが, VSM 単独の場合, モルモット腸管に対しては 2 mg/kg 適用例でも影響を与えない。ウサギ腸管-抑制(500 mcg/ml) がみられた。つぎに Baclz, acetylcholine および histamine など腸管運動亢進作用に対し, モルモットおよびウサギ腸管のいずれの場合にも軽度ながら拮抗作用がみられた。

これらの諸作用を近縁の抗生物質である Aminodeoxy Kanamycin および Kanamycin のそれと比較すると, 作用態度は同一傾向であり, 最少作用濃度はカエル摘出心臓を除き, いずれの場合も大となり, 作用がより少ないことがうかがわれた。

なお腸管に対する作用(単独および 1, 2 薬物との互用)も上記抗生物質と同一傾向であつた。

以上の諸事実から, VSM は近縁の抗生物質にくらべ, 一般薬理作用の面からも毒性が少ないものと考えられる。

5) Vistamycin に関する薬理学的研究

第2報

(誌上発表)

河野静子・荒谷春恵・建石英樹

広島大学医学部薬理学教室

Vistamycin (VSM) の体内分布について1, 2の実験を行ない、つぎの成績を得た。

1) VSM 50~200 mg/kg をマウスの皮下に適用時の体内分布および消長(生物学的測定法)は血清内濃度をもつとも高く、最高値は30分~1時間後にみられ、それぞれ50 mg/kg-93.12±14.343 mcg/ml, 100 mg/kg-188.43±38.707 mcg/ml および200 mg/kg-272.0±21.264 mcg/ml であつた。臓器内濃度は腎がもつとも高値をしめし、血清内濃度のほぼ50%であり、つづいて肺臓、筋、心臓、脾臓の順となり、肝臓および脳内濃度は血清内濃度の1~2%であつた。

2) 胎仔(ラット妊娠20日)内移行率は胎仔血清/母体血清(2時間値)で33.4%であり、なお、その際の胎仔臓器内分布は腎臓および心臓で胎仔血清内濃度よりも高値をしめした他はいずれも低値をしめした。なお、胎盤および羊水内濃度は胎仔血清内濃度とほぼ同一程度であつた。

3) 血清蛋白との結合率(限外濾過法)は46.63±5.441%であり、そのうちほぼ半量が不活性化される。したがつて、血清内では70~80%は活性をしめす。肝microsomeとの結合率(限外濾過法)は98.07±0.475%であり、そのうち過半量は不活性化されていた。このようなVSMと生体成分との結合状態は、近縁の抗生物質KanandomycinおよびKanamycinと同一傾向であつた。

4) 有機溶剤および綿実油と水に対する分配係数をpH 2.0~8.0で検討し、クロロホルム/水系では0.0439、綿実油/水系では0.428であつた。

以上の諸成績から、VSMはAminodeoxy kanamycinやKanamycinと同様に血中および腎臓内濃度の高い特徴をもつ抗生物質であることがたしかめられた。

6) Vistamycin による耳中毒性に関する基礎的研究

(誌上発表)

原田好雄

九州大学耳鼻咽喉科

アミノ配糖体系抗生物質による難聴については、われ

われ耳鼻科領域だけでなく多くの方面よりの研究にも拘らず未解決の点が多い。このことはこれらの難聴が非可逆性であることから予防という困難な立場からの追求が必要のために問題を複雑なものとしている。これらの点を解決するためには、①本薬物の使用を中止するか、または②耳中毒性のない薬物の開発しか現在方法はあるまい。①の点についてその実行が不可能なことはいうまでもないことから、現在行なえることは②の新薬の開発を待たねばならないであろう。このような見地から今回ピスタマイシンの耳中毒性に関する基礎的実験の機会を得たので、その結果を報告する。

実験動物は白色、300g前後のモルモットを使用し1群5匹にピスタマイシン400 mg/kgを連日28日間大腿筋肉に注射し、1週毎にブライエル耳介反射による聴力の測定を行なつた。さらに注射終了後、電気生理学的にcochlear microphonics(以下、CMと略)の測定を行なうとともにSurface preparation法により蝸牛の形態を顕微鏡下に観察した。また対照としてはカナマイシン400 mg/kg注射の同数の1群を設け同様の方法で比較検討した。

カナマイシン注射の対照群5匹中3匹は22日目に1匹、29日目に2匹ブライエル反射が完全に消失し、さらに1匹は29日目の測定で著明な聴力域値の上昇を示した。このことはCM測定の結果とも良く一致し、また形態学的にも下方回転により強い外有毛細胞核の欠損を認めた。いつぼう、ピスタマイシン注射群は5匹中ブライエル反射の消失は1例もなく、またCMもいずれも良好に保持されている。形態学的にも核欠損の所見はほとんどない。以上の点からピスタマイシンの内耳に対する毒性はカナマイシンに比して明らかに軽度であると考えられるが、なお追加検討中である。

7) Vistamycin の眼内移行に関する研究

(誌上発表)

山本一喜・山崎杏子

三島恵一郎・高久功

長崎大学眼科

Vistamycinを家兎およびヒトに投与して前房水内移行度を調べた。測定には検定菌として*B. subtilis* ATCC 6633、希釈液にpH 7.8 磷酸緩衝液を用い、薄層カップ法で行なつた。

家兎4羽にVistamycin 200 mg/kg筋注した時の前房水内濃度は1時間後では27 mcg, 2時間後は16 mcg, 3時間後は11 mcgであつた。これに対して血中濃度は

それぞれ 44 mcg, 37 mcg, 26 mcg であった。

次に白内障手術患者 3 名に術前 Vistamycin 500 mg を筋注し手術時に得た前房水内濃度は 1 時間後 15.5 mcg, 2 時間後 11 mcg, 3 時間後 2 mcg であった。網膜剥離患者に同様投与し 3.5 時間後の網膜下液に 5.5 mcg の移行を認めた。

臨床的にも角膜潰瘍の患者 2 例, 眼窩膿瘍の患者 1 例に Vistamycin を使用したが, その効果は 3 例とも有効と判定された。

8) Vistamycin 筋注時の血中濃度および骨髄内濃度移行に関する実験的研究

(誌上発表)

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

いとぐち

抗生物質の組織内濃度は, 骨髄に関しては, その研究発表にほとんど接しない。以下, 私はビスタマイシンの筋注投与時の骨髄内濃度に関する動物実験について発表する。

実験 I

大久保氏の帯状培養法で, ビスタマイシンを測定するとき, 検定菌の枯草菌 PCI-219 の添加量, 検定用寒天の pH に関して, 先ず, 基礎的検討を加え, 検定用寒天は pH 7.6, 枯草菌芽胞浮遊液は大久保氏原法の 2/5 とするのが, 最も良好な阻止帯を得ることを確認した。以下の本実験はこの条件によつて施行した。

実験 II

健常白色家兎(雄) 10 羽を使用し, ビスタマイシンを 10 mg/kg の dosage で背部に筋注投与し, 投与後 45 分, 90 分, 3 時間, 6 時間に耳介静脈から採血すると同時に, 大転子部から骨髄穿刺を行ない, 採取材料につき, 上述の条件による大久保氏帯状培養法で, ビスタマイシンの濃度を測定した。

血中濃度は投与後 45 分にそのピークを有し, 以後は徐々に減少するが, 対照として行なつたカナマイシンの, 同一条件による濃度より高く, いつぼう, 骨髄内濃度は 90 分にそのピークを有し, これもまた, カナマイシンの骨髄内移行濃度よりすぐれていた。

血中濃度, 骨髄内濃度ともに, ピークに達した後は徐々に減少するが, 骨髄内濃度の減少は血中濃度のそれよりも, なだらかであった。

9) Vistamycin 筋注時の血行濃度および骨折部血腫内濃度移行に関する実験的研究

(誌上発表)

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

いとぐち

開放骨折の 1 次閉鎖においてはもちろんのこと, 無菌的な骨関節手術の術後感染の予防ないしは治療に関して, 抗生物質の果す役割は大きい。しかし, 投与した抗生物質が, どのような濃度で骨折部, とくに骨折部血腫内に移行するかは未だ知られていない分野である。今回, 私はビスタマイシンの骨折部血腫内移行を検討したので, 2, 3 の考察を付して発表する。

実験方法

私の創案した骨折圧器で, 健常白色家兎(雄)の大腿皮下骨折を生じさせ, 10 mg/kg の dosage でビスタマイシンを背部に筋注投与し, 投与後の血中濃度と血腫内移行濃度を, 枯草菌 PCI-219 を検定菌とする大久保氏の帯状培養法で測定した(検定用寒天の pH は 7.6, 芽胞浮遊液添加量は原法の 2/5)。

このとき, 実験動物群を各 10 羽の 2 群にわけ, 骨折前にビスタマイシンを投与したものと, 骨折後に投与したものについて比較検討した。

まとめ

骨折後 2 時間(すなわち骨折部血腫が完成した時期)にビスタマイシンを投与した実験群では, 血腫内濃度は骨髄内濃度とほぼ同様の経過をとり, 90 分値にそのピークを有していた。いつぼう, ビスタマイシン投与後 45 分に骨折させたものでは(すなわち, 血中濃度がそのピークとなつた時期に骨折させたものでは), 骨折血腫内濃度は速やかに高濃度まで上昇し, 長時間の持続をみた。

以上の実験成績から, 骨関節手術の術後感染予防の目的にビスタマイシンを使用するときには, 手術前の適当な時間に投与すべきであると考えられる。

10) Vistamycin の骨折血腫内局所投与 時における濃度の消長に関する実験的 研究

(誌上発表)

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

いとぐち

無菌手術後といえども、局所に抗生物質を使用することは、我国における独特の、術後感染に対する予防法であり、また開放性骨折の1次閉鎖の時にも、その手術成績の向上に大きな貢献をしている。

それならば、骨手術部位(または骨折部血腫内)に抗生物質を直接投与した時には、どんな局所濃度の消長がみられるであろうか。私はこの疑問をとくため、次の実験をピスタマイシンについて行なった。

実験方法

私の考案した骨圧折器により、健康雄白色家兎の大腿骨の一部に一定の皮下骨折を生じさせ、骨折部血腫が、その最大容積に達する2時間目を待つて、ピスタマイシン 10 mg/kg を血腫内に注入し、以後 45 分、90 分、3 時間、6 時間、12 時間、24 時間にわたり、耳介静脈から末梢血を採取して、大久保氏の帯状培養法により(検定用寒天は pH 7.6、検定菌は枯草菌を使用し、その芽胞浮遊液添加量は原法の 2/5 とした)、ピスタマイシンの血中濃度を測定し、血腫内濃度を推測した。血腫に直接穿刺を行なえば、その後の濃度に誤差を生じる故であるが、24 時間目には骨折部血腫を穿刺して、血腫内濃度を直接に測定した。

むすび

血腫内に注入された抗生物質は、次第に吸収されて血行中に入ると考えられる故、血腫内濃度は常に血中濃度より高いと考えられる。事実、24 時間値の血腫内濃度は血中濃度よりはるかに高く、このことは、一般化膿菌の incubation である 24 時間にわたり、多くの創傷感染菌に対する MIC を上まわるピスタマイシンの濃度が血腫内に存することを証明するものであると考えられる。

11) Vistamycin にかんする基礎的・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・浅井俱和・塩田憲三

大阪市大第一内科

Streptomyces thermoflavus により産生される新抗生物質 Vistamycin(以下、VSM 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投与し、以下のよ様な成績を得たので報告する。

抗菌力: 病巣分離ブドウ球菌 71 株、大腸菌 48 株、肺炎桿菌 30 株に対する VSM, KM および Amino-deoxykanamycin(以下、ADKM と略す)の抗菌力を日本化学療法学会標準法により測定し、その成績を比較した。ブドウ球菌、大腸菌および肺炎桿菌の VSM に対する感受性分布のピークは、それぞれ 1.56~25, 12.5~25 および 6.25~25 mcg/ml に存在する。VSM 100 mcg/ml またはそれ以上の耐性菌はブドウ球菌 7 株、大腸菌はなく、肺炎桿菌 4 株だけである。VSM の抗菌力は KM の抗菌力とほぼ等しく、ADKM の抗菌力に比して 1/2~1/4 と劣る。

吸収、排泄: 健康成人に VSM 1 回 500 mg 筋注後の血清中濃度の推移および尿中排泄量を、枯草菌を検定菌とした重層法により測定した。血清中濃度は、人血清希釈の標準液を用いた場合、筋注 30~60 分後に 20 mcg/ml 内外の最高値を示し、以後減少、8 時間後には 2 mcg/ml 内外を示す。8 時間内の尿中回収率は 60~70% を示す。

臨床成績: 肺炎 1 例、肺化膿症 2 例、感染を伴った肺嚢胞症 1 例、膿胸 1 例、急性膀胱炎 2 例に VSM を投与した。VSM 投与量は 1 日 1.0~2.0 g で、1 日量を 2~3 回に分けて筋肉内に投与した。

喀痰から黄色ブ菌を分離した肺炎、ヘモフィールスと肺炎桿菌を分離した肺化膿症、*Aerobacter* と *Alcaligenes* を分離した肺化膿症、大腸菌による膀胱炎 2 例では VSM 投与により急速に症状消失し、起炎菌の消失を認め著効を取めたが、黄色ブ菌とヘモフィールス感染を起こした肺嚢胞症、起炎菌不明の膿胸では VSM の効果は認められなかつた。

なお、全例に於いて、なんら副作用は認められなかつた。

12) Vistamycin に対する赤痢および赤痢類似疾患に対する治療

(誌上発表)

赤尾 満・杉山茂彦・中島邦夫
中村 稔・谷垣利幸・保井英憲
北川睦男

大阪市立桃山病院

Streptomyces thermo flavus によつて生産される Vistamycin について以下の検討を行なつたので、その成績を報告する。

1. 抗菌力

臨床分離赤痢菌 60 株に対する Vistamycin, KM および KDM の抗菌力を平板希釈法により測定した結果、Vistamycin の MIC は 3.12~12.5 mcg/ml の間に分布し、KM の MIC は 1.56~6.25 mcg/ml の間に分布し、KDM の MIC は Vistamycin とほぼ同様の成績であつた。なお KM 耐性株はすべて Vistamycin および KDM にも交叉耐性を認めた。

2. 臨床成績

赤痢保菌者 2 例、腸炎ビブリオ 6 例、サルモネラ症 1 例、腸炎 7 例、計 16 例について Vistamycin の臨床効果を検討した。

投与方法は、1 日量 1.0~2.0 g を 5 日間経口投与し、腸炎ビブリオのうち 2 例は 1 日量 1.5 g を筋注し 5 日間投与した。

赤痢保菌者 2 例では、菌消失までの日数は 1 日と 2 日で共に除菌効果は有効であつた。

腸炎ビブリオ 6 例では、解熱までの日数は平均 1.6 日で、血便消失までは平均 1.4 日、便性正常までは平均 5.3 日、菌消失までの日数は平均 1.7 日の成績で全例ともに臨床効果および除菌効果は有効であつた。

サルモネラ症 1 例は、臨床効果は有効であつたが除菌効果は無効であつた。

血便を伴つた腸炎 6 例および腸炎 1 例の計 7 例では解熱までの日数は平均 2.7 日、血便消失までの日数は平均 2.0 日、便性正常化までの日数は平均 4.7 日で臨床効果は全例ともに有効であつた。

13) 外科領域における Vistamycin の基礎および臨床使用成績

(誌上発表)

犬飼昭夫・柴田清人・伊藤忠夫
藤井修照・品川長夫

名古屋市立大学第 1 外科学教室(主任 柴田清人教授)

Streptomyces ribosidificus によつて産生される新抗生物質 Vistamycin について基礎的検討ならびに外科領域における感染症に使用した成績を報告する。

1) 抗菌力：外科病巣から分離した黄色ブ菌 25 株の感受性は MIC 6.3 mcg/ml 以下のものが 9 株 (36%)、12.5 mcg/ml までに 18 株 72% となり、KM, KDM に比しやや劣る。大腸菌については 18 株中 7 株が 100 mcg/ml ≤ で 3 薬剤間には大差は見られない。変形菌、肺炎桿菌、緑膿菌についてはいずれも大部分が MIC 100 mcg/ml となつている (化学療法学会標準法)。

2) 吸収、排泄：本剤 500 mg 1 回筋注時成人 3 例における平均血中濃度は投与後 1 時間に peak を認め 24 mcg/ml、3 時間で 11.6 mcg/ml、9 時間では 0 となつている。同一症例 3 例について尿中排泄を見ると投与後 3 時間で 54.26%、6 時間までに 81.79%、24 時間以内に 91.8% と良好な回収率をあげた。検定菌は PCI 219、希釈はすべて pH 8.0 の磷酸 buffer 薄層カップ法で測定した。

3) 臨床使用成績：外科領域の感染症、筋炎、蜂窩織炎、熱性膿瘍、アテローム感染、リンパ節炎、癰疽、虫垂穿孔性腹膜炎等、計 30 例に使用し結果不明の 2 例を除く 28 例中著効 1 例、有効 23 例、無効 4 例で著効、有効合せた有効率 85.7% であつた。著効の 1 例は蜂窩織炎に対し 500 mg/回/日の投与で 3 日目には発赤が消退した。無効例のうち 1 例は緑膿菌感染例、1 例は頸腺結核の 2 次感染に対して使用、1 例は KM 感性ブ菌による感染性アテロームに対する使用例であつた。投与量は 1 日量 500~1,000 mg で大部分は 500 mg であり、総投与量は最高 13 g のものもあるが大部分は 5 g 程度であつた。副作用は上記の程度の使用量では、なんら認むべきものはなかつた。

14) Vistamycin 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

松山敏子・山路邦彦

近畿母児感染症センター

わが国で発見された Aminoglycoside 系抗生物質である Vistamycin の臨床意義を明らかにするため目下検討中であるので、その成績を報告する。

a) 抗菌作用

最近臨床分離した諸種細菌の感受性分布の peak は、*Staph. aureus* : 6.25 mcg/ml, *E. coli* : 6.25~12.5 mcg/ml である。Aminoglycoside 系抗生物質に対する *Staph. aureus*, *E. coli* 各 100 株に対する感受性は、KDM>KM>VSM>SM の順に良好である。交叉耐性は KM, VSM 間にみとめられた。

b) 体内濃度

健康婦人 : 5 例に VSM 500 mg 筋注時の血中濃度は、30 分値 : 25 mcg/ml で peak に当り、8 時間後まで検出した。

尿中へは、30% が 2 時間までに排泄され、8 時間までに約 60% がみとめられた。

VSM 投与 1 時間前後で娩出されたとき、臍帯血中濃度は母血の 1/4~1/3 であつた。

c) 臨床成績

22 例に VSM を投与し、その大部分は 1 日 2~4 g 筋注した。臨床効果は、ほぼ期待した成績をえられ、頭痛の 1 例以外、特記すべき副作用はなかつた。

15) 耳鼻咽喉科領域における Vistamycin

の基礎的ならびに臨床的検討

(誌上発表)

馬場駿吉・高須照男・間宮 敦

大橋道三・河田 博・横井 武

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

新抗生物質 Vistamycin について 2, 3 の基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉領域各種感染症に対し使用した臨床成績を報告した。

1. 基礎的検討

1) 抗菌力 : 耳鼻咽喉科領域病巣分離各種菌株に対する本剤の最小発育阻止濃度を日本化学療法学会標準案に従がつた平板寒天希釈法に準じ測定した。*Staph. aureus* 209 P 標準株では 0.78 mcg/ml の MIC を示し、病巣

分離の *Staph. aureus* では 1.56~3.13 mcg/ml に分布しており、*Staph. epidermidis* 4 株では全株 0.78 mcg/ml を示した。*Klebsiella pneumoniae* では 0.78~3.13 mcg/ml に分布するものがほとんどであつたが、>100 mcg/ml の耐性株もみられた。*E. coli* では 0.78~1.56 mcg/ml, *Proteus vulgaris* 1 株は 1.56 mcg/ml であつたが *Pseudomonas aeruginosa* はすべて >100 mcg/ml の耐性を示した。

2) 組織内濃度 : *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし、500 mg 筋注 2 時間後の口蓋扁桃および上顎洞粘膜内濃度を測定した。各 4 例平均で口蓋扁桃 4.9 mcg/g (血清内濃度 4 例平均 20.1 mcg/ml), 上顎洞粘膜 2.3 mcg/g (血清内濃度 4 例平均 18.2 mcg/ml) の移行を認めた。

2. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域各種感染症患者 21 例に本剤を 1 日 500~1,000 mg 筋注投与し、著効 8 例、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 1 例、著効・有効合せての治癒率 76.2% を得た。また、慢性化膿性中耳炎症例 10 例に 12.5 mg/0.5 ml 溶液を 1 日 1 回耳浴で局所応用し著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 5 例の成績を得た。耳浴療法の無効例は緑膿菌またはプロビデンシアの検出されたもので、本剤の抗菌スペクトルからみて適応外のものと考えられた。なお、投与前後の聴力検査上、聴器に悪影響を及ぼしたものはなく、その他の副作用も全くみられなかつた。

16) 皮膚科領域における Vistamycin 筋

注の使用経験

(誌上発表)

占部治邦・谷川瑞子

久留米大学皮膚科

ビスタマイシンは明治製菓中央研究所で開発された水溶性塩基性の新抗生物質で、グラム陽性菌および陰性菌に対し有効な、毒性の低い物質である。この薬剤をわれわれの教室で、若干の皮膚感染症および感染予防に使用する機会を持ち、血中濃度、臨床効果および副作用について検討した。臨床成績は、癬の 8 例中、著効 2 例、有効 5 例、無効 1 例、毛包炎の 7 例中、有効 6 例、無効 1 例、また術後感染症、術後感染予防、帯状疱疹の 2 次感染および尋常毛瘡は各 1 例で、ともに有効であり、全症例 19 例中、著効 2 例、有効 15 例、無効 2 例、有効率 89% とかなりの効果を上げている。なお認めるべき副作用はなかつた。また、血中濃度については健康成人を選び、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 の菌株を使用して現

在検討中であるが、30分でピークに達し、6時間以降は消失する傾向を示す。

17) 皮膚科領域における Vistamycin の検討

(誌上発表)

徳丸伸之・谷奥喜平・小玉 肇
岡山大学皮膚科

新抗生物質である Vistamycin (VSM) の皮膚科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

1) 試験管内抗菌力：当科外来の膿皮症（主として深在性）から採取したコアグラゼ陽性ブ菌 32 株に対する本剤の抗菌力を平板希釈法で検索した。培地はハート・インフュージョン寒天（日水）を用いた。結果を MIC で表わすと、1.6 mcg/ml に 3 株、3.1 mcg/ml に 5 株、6.3 mcg/ml に 24 株であつた。これを Kanamycin (KM) の抗菌力と比較すると VSM は 1~2 段階 KM より悪い。

2) 血中濃度：健康成人 3 名に本剤 1,000 mg を早朝空腹時に筋注し、30 分、1, 2, 3, 6, 9 時間後に採血し、分離した血清を被検材料とした。血中濃度測定は、枯草菌 PCI-219 を用いる薄層カップ法によつた。標準液は、pH 7.2, 0.1 M phosphate buffer で 2 倍に希釈した人血清により作製した。平均値でみると、ピークに達するのは 1 時間目で、その値は 36 mcg/ml, 9 時間後も 2.9 mcg/ml の値が認められた。

3) 臨床成績：癩 2 例、癩腫症 1 例、毛嚢炎 1 例、膿疱性痤瘡 1 例の計 5 例に使用し、有効 2 例、無効 3 例の結果を得た。臨床例をさらに増やし、その結果と基礎的検討の結果につき報告したい。

18) 泌尿器科領域における Vistamycin の使用経験

(誌上発表)

近藤捷嘉・荒木 徹
大熊晴男・新島端夫
岡山大学泌尿器科

新しい抗生物質 Vistamycin を基礎的、臨床的に検討した結果を報告する。

尿路感染症からの分離菌で MIC を KM, GM と比較したが、KM とはほぼ同一の効果で明らかな交叉耐性を認めた。GM に比較すると数段階高い MIC であつた。

血中濃度、尿中排泄については 2 名の健康成人において測定したが、尿中排泄率は 24 時間で約 80~90% で

あつた。

臨床的には上部および下部尿路疾患 7 例に使用し、有効 5 例、無効 2 例であつた。

19) Vistamycin の基礎的、臨床的検討

(誌上発表)

角田和之・川島尚志
大井好忠・岡元健一郎
鹿児島大学泌尿器科教室

I 基礎的検討

① 抗菌力

AKM > KM \geq VSM の順であつた。

② 血清中濃度

VSM 500 mg 投与して、カップ法による試験菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いて測定した。Peak は 30 分~1 時間にあり 1 時間では 29 mcg/ml で 8 時間後でも 2.5 mcg/ml を示した。腎障害時に於ける血清中濃度について高度腎障害例、腎および細管軽度障害各々 1 例に、VSM 500 mg を投与した。高度腎障害例は半減期がほぼ 72 時間であつた。軽度障害例も正常より半減期が約 3 時間延長した。

③ 尿中排泄

血清中濃度測定と同一の条件で測定した。8 時間までの尿中回収率は 68.2% と高率であつた。腎障害時の尿中排泄では高度障害例は 48 時間までの尿中回収率は 0.33% とひじょうに低率であつた。軽度障害例では 24 時間までの回収率は 18.8% と低率であつた。

II 臨床的検討

単純性膀胱炎 4 例、複雑性膀胱炎 2 例、急性腎盂腎炎 3 例と慢性腎盂腎炎 8 例、計 17 症例を対象として著効 7、有効 2、無効 8 であつた。投与量は 500 mg~1 g (分 1 または 2) であつた。*Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* を起炎菌とする疾患ではほとんど無効であつた。*E. coli* の場合は 80% の有効率をえた。慢性疾患では他剤と同様に成績が思わしくなかつた。副作用は自、他覚的に認められなかつた。

20) 尿路感染症における Vistamycin の治療効果

(誌上発表)

三田俊彦・原 信二・石神襄次
神戸大学泌尿器科

ビスタマイシンを健康成人に筋注し、血中濃度および尿中排泄率の推移について検査し、尿路感染症患者 15 例

に使用し臨床効果を観察した。

1) 血中濃度

Cup 法を用い、検定菌として *B. subtilis* 6633 を使用し、血清希釈、ハートインフュージョン培地を用いた。その結果は 30 分で 23.0 mcg/ml と最高ピークを示し、1 時間で 21.5 mcg/ml、2 時間で 16.4 mcg/ml、4 時間で 6.9 mcg/ml、6 時間で 2.2 mcg/ml を示した。

2) 尿中排泄率

尿は pH 7.0 の Buffer 希釈で血中濃度と同様方法で測定した。結果は 0~3 h に 47.6~52.6% の排泄を認め、6 h までに 75.7~81% の排泄を認め、12 h までに 84.6%~90.3% の排泄を認めた。

3) 臨床成績

単純な尿路感染症 9 例、複雑な尿路感染症 6 例の計 15 例に使用した。

投与方法は筋注 13 例、静注 2 例、全例 1 回 1 g 1 日 1~3 回投与、投与日数は 4~12 日間使用し結果は 15 例中著効 6 例、有効 5 例、無効 4 例で、有効率 73.3% であった。

単純な尿路感染症 9 例では著効 6 例、有効 3 例で有効率 100% であった。

複雑な尿路感染症 6 例では著効 0、有効 2、無効 4 例で、有効率 33.3% であった。

副作用は全例に認められなかった。

新薬シンポジウム II. Piromidic acid

I 基礎

1) 抗菌力、動物感染実験

中 沢 昭 三

京都薬大微生物

I 抗菌スペクトラム

PA の抗菌スペクトラムは NA と異なりグラム陰性菌群だけでなく弱いながらグラム陽性菌の一部にも抗菌力が認められる。しかしながらグラム陰性菌群の抗菌力は NA よりやや弱くなっている。

II 臨床分離株に対する感受性分布

a ブドウ球菌 (8 研究機関 246~276 株の感受性)

PA 276 株は 6.25~12.5 mcg/ml に 1 峰性の山を示すが一部に ≥ 100 mcg/ml の感受性の鈍い株も認められた。NA 246 株は大半は ≥ 100 mcg/ml で一部に 50 mcg/ml に 1 つの山を示している。すなわち PA に感受性が認められた。

b 大腸菌 (13 研究機関 229~246 株の感受性)

PA 246 株の感受性は 12.5~25 mcg/ml に山を認めた。しかしながら一部に ≥ 100 mcg/ml の耐性株が認め

られる。NA 229 株の感受性は 3.12 mcg/ml に山が認められる。この場合は PA にくらべ NA の感受性がすぐれていた。なお PA, NA ともに ≥ 100 mcg/ml の耐性菌には完全な交差耐性を示すものが存在していた。

c サルモネラ (6 研究機関 178~191 株の感受性)

PA 191 株は 25 mcg/ml に山を作り NA 178 株については 6.25 mcg/ml であった。NA の感受性がすぐれていた。

d 赤痢菌 (7 研究機関 164~177 株の感受性)

PA 177 株は 12.5 mcg/ml にきれいな 1 峰性の山を作っている。これに対し NA 164 株は 1.56~3.12 mcg/ml に山を持っておりサルモネラ同様 NA のほうが感受性がすぐれていた。

III 臨床分離株の交差耐性

臨床分離大腸菌約 20 株について PA, PA-OH (後述する PA の代謝物)、NA 間の交差耐性を調べたところ、3 剤間に完全な交差耐性が認められた。

IV 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

a 水溶液の安定性

PA, NA ともに 1 mg/ml の水溶液を作り 5°C、室温、37°C の条件で 1 カ月間にわたりその力価の消長を *E. coli* NIH JC 株を用いて測定した。その結果、両剤とも全く安定であった。

b pH の影響

PA, NA ともに酸性側で抗菌力の増強が認められた。

c 接種菌量の影響

PA, NA ともに接種菌量が $10^4 \sim 10^9$ コに変化するに従がつてその感受性は影響を受けた。

d 血清蛋白の影響

PA は 1% の血清添加まで影響が見られないが 10% になると影響がみられた。NA についても同等影響がみられた。

V 抗菌作用の型式

PA についてはブドウ球菌と大腸菌、NA については大腸菌を用いてその増殖曲線に及ぼす影響を調べた。その結果 PA, NA ともに Bactericidal 作用を認めるとともに薄い濃度では Bacteristatic 作用を認めた。

VI 動物治療実験

a 家兎における大腸菌の上行性腎感染に対する効果は PA, NA ともに同等な成績が得られた。

b ブドウ球菌のマウス腎膿瘍に対する効果は試験管内感受性と平行して PA は無効であったが NA は有効であった。

VII 代謝物の抗菌作用

a 抗菌スペクトラム

β -Hydroxy-PA の抗菌スペクトラムは PA と異なり

陽性球菌，とくにブドウ球菌に対する感受性は NA と同様低下し ≥ 100 mcg/ml となつている。しかしながらグラム陰性桿菌に対する感受性は PA よりすぐれており NA とほぼ同程度を示した。

b 臨床分離大腸菌 30 株に対する感受性分布

NA は 6.25 mcg/ml に山を示し PA-OH は 12.5 mcg/ml に，PA は 25~50 mcg/ml に山を示した。すなわち代謝物 PA-OH は PA よりも明らかに NA に 1 歩近づいた感受性を示している。

c マウス実験的大腸菌感染症に対する治療実験

その ED₅₀ は PA は 3.5~4.5 mg/mouse, PA-OH は 0.4~0.6 mg/mouse, NA は PA-OH と同一の成績であつた。すなわち PA の代謝物である PA-OH はもとの PA よりもすぐれた治療効果を有していることが認められた。

2) 体内分布，排泄，代謝，毒性

清水 当 尚

大日本製薬総合研究所

〔体内分布，排泄〕 Piromidic acid (PA) をラットに 100 mg/kg, 1 回経口投与し大腸菌を指示菌とするカップ法により血中，胆汁中，尿中および臓器内濃度を測定した。その結果，血中では 2~3 時間後，胆汁中では 3 時間後，尿中では 6 時間後に最高濃度に達し，それぞれ 12 mcg/ml, 270 mcg/ml, 570 mcg/ml の値を示した。臓器では肝臓中および腎臓中濃度が他の臓器内濃度より高かつた。肝臓，腎臓および消化管内における活性物質の存在はこれら臓器の bioautography によつても確認された。また ¹⁴C でラベルした PA をマウスに経口投与し経時的に全身オートラジオグラムを作製して調べると，radioactivity は速やかに体内に取り込まれ 0.5~1 時間後には脳，脊髄以外の全身に分布するが，とりわけ肝臓，腎臓，膀胱，消化管等では高濃度であつた。その後体内の radioactivity は次第に減少して 24 時間後には消化管の一部を除きほぼ完全に消失した。

〔代謝〕 PA は生体内で代謝され substance A, substance N, substance B および PA, substance A, substance N のグルクロン酸抱合体に変化するが，このうち量的に最も多いのは substance A (β -Hydroxy PA) であつた。 β -Hydroxy PA は大腸菌に対し PA そのものよりも強い抗菌作用を有し，かつ血中，胆汁中，尿中等に広く分布するので未変化の PA とともに体内での抗菌活性の主体をなすものと考えられる。またラットと人間では代謝物の種類および分布には差異は見られず両者の代謝様式は同じであろうと推定される。

〔毒性〕 PA の急性，亜急性および慢性毒性，催吐作用，一般薬理作用等は nalidixic acid よりかなり弱く，また催奇形作用は認められなかつた。主代謝物 β -Hydroxy PA の毒性も PA 同様弱かつた。

3) 人における体内分布，排泄

原 信 二

神戸大学泌尿器科

Piromidic acid (以下，PA) の吸収，排泄，臓器内移行について西日本の各協力機関から頂いたデータをまとめて報告する。

I 測定上の問題

1. 定量法

重層法では測定不能，NA 同様薄層カップで測定出来た。

2. 検定菌

E. coli KP, *B. subtilis* PCI 219 を検定菌として検討した。*E. coli* KP を使用した場合 PA, その代謝産物である β -Hydroxy PA の両方に対して感度がすぐれていた。

3. 培地の種類

各種培地で検討した結果，MÜLLER-HINTON 培地が感度が 1 番良好であつた。

4. 培地 pH

培地 pH 6.0, pH 7.0, pH 8.0 について検討したが，pH 6.0 が 1 番感度が良好であつた。

5. 標準曲線に使用する試料

血清と Buffer との間には低濃度のほうにおいて差が著明であつた。

測定上の問題のまとめとして定量法として薄層カップ，検定菌として PA, 体内代謝産物である β -Hydroxy PA の両者を明確に検定しうる *E. coli* KP を使用した。培地は MÜLLER-HINTON 培地，培地 pH 6.0 で測定した。

II 実験成績

1. PA の血中濃度

成人例においては 1,000 mg 投与例では 1 時間で測定可能の範囲であり，2 時間で平均 5.4 mcg/ml, 3 時間で 6.73 mcg/ml と最高濃度を示し，以後漸次減少し，8 時間まで持続した。500 mg 投与例では同様ピークはほぼ 3 時間で血中濃度の推移は同様の pattern を示した。

小児例において 25 mg/kg 投与例では 1 時間で平均 3.0 mcg/ml, 4 時間で平均 5.25 mcg/ml, 以後漸次減少し 8 時間まで持続した。

2. 尿中排泄

成人例においては 1.0 g 投与例では累積排泄率は 24 時間で 7.4% であった。時間内排泄率は 4 時間で 2.1%、8 時間で 2.6%、以後漸次減少し 1.7%、0.89% であった。0.5 g 投与例では 12 時間までの累積排泄率は 10.8% であった。

小児例においては累積排泄率が 11.8%、時間内排泄率は 2 時間で 2.5%、4 時間で 4.1%、6 時間で 3.1%、8 時間で 2.1% であった。

3. PA の胆汁内濃度

血中濃度に比し 20~40 倍の高濃度の胆汁内濃度が認められた。

4. PA の透過性と移行性

臍帯血には 1/3 症例には trace または測定不能であった。2/3 症例においては測定可能であった。羊水中には測定不能であった。乳汁中、新生児への移行は微量であった。

5. 腎機能不全症における吸収、排泄

正常人に比して血中濃度は高値を示し、持続が長く認められた。尿中排泄は 12 時間までで 3.0% 前後で不良であった。

6. ヒトにおける PA の体内代謝

PA の体内代謝を血清、尿において *E. coli* KP, *B. subtilis* PCI 219 を使用し、NA と比較検討した。

血清において *E. coli* KP, *B. subtilis* PCI 219 に対しては NA, PA ともに変化を認めなかったが、尿中においては PA, NA に比し、*E. coli* KP を使用した場合、尿中濃度に約 3 倍程度の高い値を示した。すなわち尿中においては PA と β -Hydroxy PA が混在しているため、両方に良好な感度をもつ *E. coli* KP のみに差が認められたと考える。

7. PA, NA の血中濃度、尿中排泄の比較

Cross over により比較検討した。NA においては最高血中濃度は 1 時間後に表われ、割合に高濃度に認められ、その後急速に減少し、ほぼ 5 時間で消失した。PA においては 3 時間後にピークを認め、カーブはゆるやかに 80 時間まで持続した。

尿中排泄率は累積排泄率には大差を認めないが、時間内排泄率に差を認めた。すなわち NA のほうが速い。

II 臨床

1) 尿路感染症

Piromidic Acid の尿路感染症にたいする治療成績

大井好忠

鹿児島大学泌尿器科

金沢、岐阜、京都、神戸、岡山、広島、久留米、九州、鹿児島各大学泌尿器科から集計した症例は、急性尿路感染症 80 例、慢性尿路感染症 61 例、計 141 例である。急性尿路感染症 80 例の PA による治療成績は著効 63 例 (78.8%)、有効 10 例 (12.5%)、有効率は 91.3% であった。急性単純性膀胱炎では 59 例中著効 48 例 (81.4%)、有効 7 例 (11.9%) であり、有効率は 93.2% であった。高安試案、3 日投薬後自覚症状、尿中細菌、白血球の消失をもつて著効とする鹿大試案でも急性単純性膀胱炎にたいする PA の有効率はそれぞれ 96.5%、94.6% となった。

慢性尿路感染症 61 例にたいする効果は、有効率 54.1% であるが、慢性単純性膀胱炎で 75%、複雑性膀胱炎で 62.5% の有効率を得た。しかし続発性腎盂腎炎にたいする有効率は 26 例中 38.5% であった。

菌種別治療成績は *E. coli* (78.7%)、*Staphylococcus* (77.8%)、*Klebsiella* (75%)、*Proteus* (52.6%)、*Pseudomonas* (22.6%) の順に有効であった。

1 日 2 g 投与群では急性尿路感染症例で無効例はなかった。

MIC 1.56~6.25 mcg/ml のものは全例著効であった。ディスク法による感受性土以上のものは、*E. coli*、*Proteus*、*Staphylococcus*、*Enterococcus* とともに臨床的にはいずれも著効、有効であった。

141 例中 PA 服用による副作用をみとめたものは 14 例であったが、いずれも軽度の胃腸症状であり、投薬中止例は 5 例であった。

末梢血、肝、腎機能に及ぼす影響はみとめられなかった。

2) 産婦人科領域尿路感染症

湯浅充雄

京都府立医科大学産婦人科学教室

産婦人科領域における Piromidic acid の臨床的試験は、九州大学、名古屋市立大学、神戸中央総合病院、京都府立医科大学各産婦人科から寄せていただいた尿路感染症 91 症例についてまとめた。

効果判定基準は起炎菌の消失および尿所見の改善とともに症状の消失をみたばあい著効とし、自覚的あるいは他覚的所見のどちらかに改善をみたものを有効とし、ともに改善のみられなかつたばあい無効とし、とくに PA の投与日数の条件は配慮していない。PA の臨床的効果では比較的単純な下部尿路感染症の急性膀胱炎では 53 例中著効 4 例 (8.5%)、有効 30 例 (74.3%)、やや有効 5 例までを入れると有効率 84.0% となる。単純な上部尿路感染症の急性腎盂腎炎では 11 例中著効 0、有効 6 例で有効率 60.0% となる。いつぼう、子宮癌術後等の尿路機能障害をとともう複雑な下部尿路感染症の膀胱炎では 20 例中著効 0、有効 10 例 (52.6%)、やや有効 1 例を加えると有効率 58.0% となり、複雑な上部尿路感染症の慢性腎盂腎炎 7 例では有効 2 例、やや有効 1 例を加えて 42.9% の有効率となり、産婦人科領域全体としての有効率は 71.1% となる。起炎菌別に PA の有効例をみると 48 株の *E. coli* では 44 例中 32 例に有効で 72.7% の有効率であり、*Staphylococcus* 10 株では 9 例に有効で 90% の有効率となり、PA の *Staphylococcus* 尿路感染に対して有効であることがみとめられる。その他 *Klebsiella* 1 例、*Proteus* 3 例、混合感染その他起炎菌によるもの 6 例に有効であつた。PA 投与量と有効例の関係は PA 2.0~3.0/日投与が大部分で、単純な尿路感染症では 7 日以内投与で奏効しており、いつぼう複雑な尿路感染症では 7 日以上、慢性の腎盂腎炎では 15 日以上以上の投与により効果のみとめておる。MIC と PA の治療効果の関係は有効例で 3.13~25 mcg/ml にみられ、無効例において 12.3 mcg/ml 以上の MIC がみられた。PA 投与例において特に治療を中止せねばならないほどの副作用は皆無で、また PA 投与後の臨床検査成績においても異常のみとめたものはほとんど無かつた。

2) 胆道感染症(内科領域)

藤本安男
関西医大第一内科

Piromidic acid はグラム陰性桿菌群に有効であり、胆汁内に高濃度に排泄される。それで胆道系感染症に効果が期待される。

第 1 例。57 才、女。糖尿病に合併した胆嚢炎。38~39°C に発熱し、白血球 8,000、赤沈平均 20 mm, CRP (+) 8 mm であつた。胆嚢は造影不能であり、十二指腸ゾンデによる B 胆汁中には *Klebsiella* を認めた。本菌の抗生物質に対する感受性は良好で Nalidixic acid にも (++) の感受性であつた。Piromidic acid (PA と略す) を 1 日 2,250 mg を 8 日間、次いで 1 日 1,500

mg を 4 日間、合計 24,000 mg で臨牀的に治癒した。副作用なく、有効。

第 2 例。65 才、男。胆嚢造影不能例。PA 投与前の胆汁中原因菌の検査は実施していないが、PA 1 日 1,500 mg を 14 日投与して、いちおう副作用なく臨牀的に有効であつた。

第 3 例。23 才、女。胆嚢炎発作第 2 回目の例。胆石症様症状であつたが、胆嚢造影で結石は発見できず、ただ収縮不全であつた。

抗コリン剤と PA 1 日 2,000 mg を併用 10 日間投与しても疼痛、圧痛軽快せず、そこで Chloramphenicol に代えても無効で、けつきよく手術した。ゾンデによる胆汁中には *Candida* 属を証した。無効。

第 4 例。42 才、男。胆石症状を主とする例。PA 1 日 2,250 mg を 2 日間投与しても疼痛軽快せず、かつ有石であるので、けつきよく手術した。

4 例であるが、PA により 2 例に有効であつた。副作用はなかつた。

Piromidic acid の胆汁内排出と胆道感染症に対する効果

志村秀彦
九州大学外科

Piromidic acid (PA) は化学療法剤のうち、とくに胆汁内排泄の良好な薬剤とされ、しかもグラム陰性菌にかなり高い感受性を示す。従がつてグラム陰性菌の感染を主体とする胆道感染症には格好の薬剤といえる。我々は胆汁外瘻術を施行した胆石症患者について、胆汁内濃度と消菌作用について検討を加えた。

まず胆管ドレナージを施行し、14 日を過ぎた患者について、PA の血中および胆汁内濃度を調べた。1.5 g を内服させた後、1, 2, 4, 6, 8, 12, 22 時間にわたり、血液および胆汁を採取して血中および胆汁内排出曲線を描くと、血清中には、投与後 4 時間で最高となり、12 時間まで存在している。胆汁内には内服後 1 時間目からかなり高濃度 11.1 mcg/ml に排出され始め、4 時間後に 156 mcg/ml と最高となり、以下減少し始め、12 時間~24 時間にわたり、少量ながら排出しつづけた。血清中濃度と比較すると、4 時間後の最高時に、血清中濃度の約 30 倍の高い濃度を保つていた。また胆汁の軽度のうづ滞のあつた例では、投与後 2 時間から 8 時間にわたり、66.0 mcg/ml から 93.0 mcg/ml のかなり高い胆汁内濃度を維持し得た。

感受性も NA と同様の抗菌作用を示し、とくに大腸菌プロテウス群に有効であつた。臨床例でも、胆汁内細菌に対する消菌作用はかなり良好であり、5 例中 4 例に

4日間の投与で菌の消失をみている。また黄疸、発熱を伴う肝内結石症の1例ではAB-PC, CERの大量投与にもかかわらず、下熱しなかつた例が1日2gの2日間の投与で下熱した例を経験した。

3) 赤痢・腸管感染症

戸谷 徹造

名古屋市立東市民病院

Piromidic acid (以下, PA) は大日本製薬中央研究所で合成された抗菌性製剤である。今回我々はPAを用い赤痢ならびに赤痢様下痢症に本剤を用いる機会があつたのでその成績を述べる。

今回の報告は大阪市立桃山病院, 神戸市立中央病院および名古屋市立東市民病院の3病院での治験例の報告である。

症例は細菌性赤痢5例(男2例, 女3例, 成人3例, 小児2例, 菌型別には2a菌およびSonne菌各2例Var. Y 1例である), 赤痢菌保有症は7例(男1例, 女6例, いずれも成人)であつた。またSalmonella症18例(男14例, 女4例, 成人小児各9例), 腸炎ビブリオ症9例(男7例, 女2例, 成人8例, 小児1例), 病原大腸菌下痢2例(男女各1例, 成人小児各1例), 緑膿菌性腸炎8例(男5例, 女3例, 成人小児各4例), 菌陰性例40例(男25例, 女15例, 成人23例, 小児17例), 合計89例(男55例, 女34例, 成人55例, 小児34例)である。

PAの使用に際しては40~80 mg/kgを1日3~4回に投与しその投与期間は5日を1クールとした。

細菌性赤痢をはじめこれら下痢腸炎の治癒の判定基準は滝上の赤痢における判定基準を準用したので, 臨床効果は3日以内に下熱, 便回数, 便性, 便中血液粘液および膿の消失したものを著効, 6日以内に改善されたものを有効とし, その他を無効とした。また除菌効果は3日以内に除菌したものを著効, 6日以内を有効とした。

下熱効果は細菌性赤痢ではその平均は1日, サルモネラ症では1.13日, 腸炎ビブリオ症1.11日, 病原大腸菌下痢では2日, 緑膿菌腸炎では1.17日, 菌陰性例では1.41日, 全体では1.27日であつた。便性状は細菌性赤痢では平均3.8日, サルモネラ症では4.16日, 腸炎ビブリオでは3.11日, 病原大腸菌下痢では3.0日, 緑膿菌腸炎では3.28日, 菌陰性例では3.87日であつた。

便回数の正常化は細菌性赤痢では2.0日, サルモネラ症3.56日, 腸炎ビブリオでは1.5日, 病原大腸菌では2.0日, 緑膿菌腸炎では2.75日, 菌陰性例では2.91日

で全体では2.82日であつた。

また便中血液も多くの症例では1.5~3.0日で消失, 便中粘液は2.55~6.5日で消失した。また膿は1~5日で消失した。

次に排菌停止に要した日数は, 細菌性赤痢では1~6日を要し, その平均は3.4日であつたが, 保菌症ではいずれも1日で除菌し再排菌はなかつた。サルモネラ症では18例中11例は除菌したが, その内4例より再排菌を認め, また7例には菌の停止を認めなかつた。

以上の成績からPAの効果を判定すると, 細菌性赤痢では著効率40%, 有効60%で全例有効, また除菌効果も100%に認められた。また赤痢保有症では全例著効を示した。サルモネラ症では臨床的には著効27.8%, 有効50%で22.2%は無効であつたが, 除菌効果は僅かに27.8%に認められるに過ぎなかつた。病原大腸菌下痢では著効はなく有効無効各1例で除菌効果は50%であつた。また緑膿菌腸炎では臨床効果は著効57.1%, 有効42.9%であつたが, 除菌効果は57.1%に止まつた。また菌陰性例の臨床効果は著効42.5%, 有効47.5%, 無効10.0%であつた。以上全症例について臨床効果をみると, 著効38.6%, 有効43.2%, 無効10.2%となり, 除菌効果は64.6%であつた。

以上, 本剤は細菌性赤痢を始めとして赤痢様下痢症には81.8%に有効であつたが, 除菌効果は64.6%であつた。これはSalmonella症による除菌効果の低下のためである。

また副作用は消化器系症状として嘔気, 嘔吐を4例に認めた。

4) 小児感染症

西村 忠史

大阪医大小児科

協力機関: 浜の町病院, 久留米大, 徳島大,

大阪医大各小児科

対象は小児下痢症70例, 細菌性赤痢, 赤痢保菌者各1例, 尿路感染症11例, 計86例である。

効果判定は症状の改善, 菌消失が投与2日までにみられたものを著効, 5日までを有効, 5日経過しても症状の改善, 菌消失のないものを無効とした。なお対象患児年齢は生後10日から8歳5カ月, PA投与量は1日37~105 mg/kgであり, 投与期間は2~41日(大部分は2~7日)である。腸管感染症75例では著効2例, 有効54例, 無効18例で, 有効率74.7%, 尿路感染症11例では有効9例, 無効2例で有効率81.8%であつた。下痢症の病原細菌と治療効果では, 大腸菌による38例中, 著効1例, 有効23例, 無効14例で, 有効率63.1%,

ブドウ球菌による8例では有効7例、無効1例であった。細菌性赤痢4例、赤痢保菌者(いずれも *Sh. sonnei*)では有効3例、無効2例であった。全下痢症61例中投与5日までに症状の好転をみたものは51例で83.6%、61例中42例は3日までに症状は好転している。しかし菌消失を5日までにみたものは22例中11例(55%)で、再排菌1例、消失しなかつた症例を5例認めた。大腸菌、ブ菌のPA感受性と治療効果では、大腸菌でPA感受性症例26例中著効1例、有効16例、有効率65.4%で、感受性のない5例は全例無効例であった。ブ菌では感受性のある7例は全例有効であった。とくに尿路感染症では腸管感染症に比し、PA感受性と治療効果はよく平行した。投与量と治療効果では1日37~70 mg/kg群は77例中著効1例、有効56例で、有効率71.4%、71~105 mg/kg群では9例中、著効1例、有効6例で、有効率88.9%であった。

副作用としては86例中1例に(腸・大腸炎2歳100 mg/kg投与例)で投与3日目に悪心、嘔吐が見られた。他に特記すべき副作用は見られず Transaminase 測定8例でもPAによる影響はみとめられなかつた。

5) 追加発言

生 亀 芳 雄

関東通信病院泌尿器科

本剤の大腸菌、ブドウ球菌に対する抗菌力については私達のデータを中沢昭三博士に送り、先に発言があつたので省略する。

血中濃度、尿中排泄量についてPAもNAと同様にその吸収、排泄に個人差が著明なのが特徴的である。

なお、これら抗菌力、血中濃度、尿中排泄量などに関する詳細は原著において詳述する。

本剤を使用した症例は急性腎盂腎炎3例、急性膀胱炎26例、計29例である。

効果判定は臨床泌尿器科(24巻、5号、441頁)に発表した基準に従がつた。

効果の判定は1日量8~9 Cap.を3日間投与し4日目に判定をおこなつた。

その成績は著効75.9%、著効と有効を合すると86.2%の有効率である。

急性膀胱炎に限つてみるとPA71.3%、NA(投与量、投与日数はPAと同じ)は60.0%である。

これらの有効率はいずれもその対象疾患が、単純な急性尿路感染症であることを附記せねばならない。

尿中大腸菌の本剤投与による菌陰性化率はPAもNAも同じ成績であつた。

副作用については胃腸障害を訴えたものがPAで

20.7%、NAで6.7%であつた。なお、NAにおける発現頻度は以前にNAに関するシンポジウムを行なつたさいの6.3%とほぼ同様であつた。動物実験における本剤の胃腸障害の発現頻度は低いようであり、この点に関してはなお検討を要する。

投与期間が短い24例について本剤投与前後の血液、血液化学所見についてしらべた結果は、本剤によると思われる異常変動はみられなかつた。

5) 追加発言

中 沢 進

昭和大学医学部小児科

新邦製化学療法剤 Piromidic acid(PA)に関する基礎的、臨床的一連の検討を行ない、以下の成果を収めることができた。

1) 溶血性黄色ブ菌に対するMICは大半3.13 mcg/ml以下であり、NAでは12.5 mcg<であつた。赤痢菌に対しては12.5 mcg \geq がPA、NAいずれも95.8%、病原大腸菌 *Salmonella* に対しても以上の抗菌類の範囲内では類似していた。

内服後はよく吸収され血中濃度のpeakは3時間目にあり、8時間目まで測定可能な血中濃度の持続が証明された。尿中の活性排泄量は約0.9~4.2%(10時間目まで)で尿路系感染菌の発育を阻止するには十分な排泄量であつた。糞便中にも治療に十分な活性量が排泄された。

小児疾患5種類(感冒性下痢症、急性腸炎、急性大腸炎、尿道炎、膀胱炎)計45例を本剤の内服を主体として治療し、約80%に治療効果を認めることができた。

その際の投与量は35~75 mg/kg/日、大半50 mg/kg/日で使用期間は4~14日であり、この間に本剤の内服によると思われる特記すべき副作用には遭遇しなかつた。

PA連続投与による副作用を検査する目的から成人に1日2.1 g、10日間、小児に1日2.25~3.0 g、7日間内服させ血液、肝、腎機能、消化器症状に及ぼす影響について検討してみたが異状所見はみられなかつた。次に第17回東日本支部総会(化療)において報告されたPAに関するもので細菌性赤痢に対する治療成績のうち墨東病院伝染科では82例の細菌性赤痢を治療、成人1日1.5~3.0 g、小児40~100 mg/kg 5日間の内服で治療開始3.0 g/日群では3~5日目菌陽性率18.8%、8~15日目では0.8%、1.5 g/日群では3~5日目30.3%、8~15日目0という好結果が得られ、荏原病院伝染科の成績ではほぼ同様のPA投与法で87%の有効率であり、両者に副作用は認められなかつた。

III ま と め

百瀬 俊 郎

九州大学泌尿器科

以上で本邦で開発された Piromidic acid のシンポジウムを終わりたいと思うが、私なりにまとめてみると、以下のようになるかと思う。

- 1) 本剤は経口投与により、消化管からよく吸収されて、尿中・胆汁中に高濃度に排泄される。
- 2) グラム陰性菌およびブドウ球菌にも有効である。
- 3) 体内での活性の本体は、未変化の Piromidic acid と代謝物質の β -hydroxy 体である substance-A である点は興味をもたれる。
- 4) 毒性が弱い点も本剤の長所かと思われる。
- 5) 臨床的にも副作用は少なく、尿路感染症、胆道感染症、消化管感染症に試みられたが、相当の効果があつたものと考ええる。

1) 合成化学療法剤 Piromidic acid に関する細菌学的評価

(誌上発表)

中沢昭三・石山正光・大塚 博

笹瀬和子・西ヶ谷芳子

京都薬科大学微生物学教室

【研究目的】 合成化学療法剤 Piromidic acid (PA) はその化学名 5, 8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-2-pyrrolidinopyrido[2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid であり 1970 年大日本製薬中央研究所で開発された国産の合成化学療法剤である。私どもは既知合成化学療法剤である Nalidixic acid (NA) を対照薬剤として本剤の細菌学的評価を行なった。

【方法】 抗菌スペクトラムや臨床分離株の感受性の測定はすべて常法の日本化学療法学会感受性測定法で実施した。溶液の安定性ならびに抗菌力に及ぼす諸因子 (pH, 人血清, 接種菌量) の影響の測定には Heart infusion 培地による液体希釈法を用いた。抗菌作用の型式である Bacteriostatic action あるいは Bactericidal action の検討には Brain heart infusion プイオンを用い対数期の途上で薬剤を添加し、以後時間の経過による生菌数を求めた。マウス実験的感染症に対する治療効果は *Staphylococcus aureus* Neumann 株, *Escherichia coli* NIH 株をそれぞれマウスに攻撃し、各薬剤を 2 時間後に 1 回経口投与することによりその治療効果を生存率および ED₅₀ で求めた。

【経過・結論】 PA の抗菌スペクトラムは NA と異

なりグラム陰性菌群だけでなく弱いながらグラム陽性菌の一部にも抗菌性が認められる。しかしながらグラム陰性菌群の抗菌力は NA よりやや弱くなっている。臨床分離のブドウ球菌 100 株の感受性分布は NA はすべて >100 mcg/ml であつたが、PA では 12.5~ \geq 100 mcg/ml であつた。また大腸菌 31 株では NA は 3.13~12.5 mcg/ml であつたが、PA では 12.5~ \geq 100 mcg/ml であつた。抗菌作用に及ぼす諸因子の影響では NA と同傾向を示した。また抗菌作用の型式では NA と同様にある濃度の添加により、Bactericidal action あるいは Bacteriostatic action が認められた。マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する治療効果では PA, NA ともにほとんど無効であつた。また大腸菌感染症に対する効果では NA のほうが *in vitro* 同様に PA の効果よりも優れていた。

2) Piromidic acid の基礎的研究

(誌上発表)

清水当尚・中村信一・高瀬善行

関根 豊・中村 清

大日本製薬総合研究所

Piromidic acid (PA) は新しい基本骨格 Pyridopyrimidine 環を有する合成抗菌性薬剤である。本剤は主としてグラム陰性菌およびブドウ球菌に有効であり、その試験管内最小発育阻止濃度は緑膿菌, ブルセラ菌以外のグラム陰性菌では 1~10 mcg/ml であり大部分のブドウ球菌では 3~30 mcg/ml であつた。PA と種々の抗生物質およびサルファ剤との間には交叉耐性は見られないが、Nalidixic acid (NA) との間には交叉耐性が認められた。PA の抗菌作用は NA に比しグラム陰性菌ではやや劣るがブドウ球菌では優れている。血清または胆汁の添加, 接種菌量の増加および培地 pH の上昇により PA の抗菌作用はある程度低下し、NA と類似の性質を示した。マウスにおける感染防禦試験では PA は大腸菌およびネズミチフス菌による全身感染症に有効であり、また大腸菌による家兎の上行性腎感染症およびブドウ球菌によるマウス腎膿瘍にも有効であつた。PA をラットに 100 mg/kg 1 回経口投与しカップ法で測定すると血中濃度は 2~3 時間後に 12 mcg/ml, 胆汁中濃度は 3 時間後に 270 mcg/ml, 尿中濃度は 6 時間後に 570 mcg/ml の最高濃度に達し肝, 腎等の臓器からも活性物質が検出された。また 5 人の成人男子に PA または NA を 1 g 1 回経口投与し、血中および尿中濃度を cross-over 実験で比較すると PA の最高血中濃度は 7~12 mcg/ml で NA の 17~30 mcg/ml より低かつたがより持続的な傾向を示した最高尿中濃度は 140~260 mcg/

ml で NA の 120~260 mcg/ml とほぼ同程度であつた。なお、8時間までの尿中回収率は両剤とも 4~10% であつた。PA は体内では代謝を受けるがその主代謝物は Pyrrolidine 環の β 位に -OH 基の導入された β -Hydroxy piromidic acid (β -Hydroxy PA) でありそのグラム陰性菌に対する抗菌力は PA そのものより強かつた。PA の急性および慢性毒性、嘔吐作用、一般薬理作用等は NA よりかなり弱く催奇形作用は認められなかつた。また β -Hydroxy PA の毒性は PA 同様弱かつた。

3) Piromidic Acid の臨床使用成績 (腸管および胆道系感染症)

(誌上発表)

大久保 滉・藤本安男・岡本緩子
関西医大第一内科

- 第1例。上○, 50才, 女, 急性腸炎
悪感, 発熱 38.2°C, 腹痛, 嘔気, 白血球 16250, 好中球 98% あり, Piromidic Acid (以下, PA と略) 1日 2g 5日間ですべて症状消失, 有効
- 第2例。桜○, 16才, 男, 急性腸炎
頻回の下痢, 発熱 38.3°C, 白血球 14600, 好中球 87%, 便に *Klebsiella* をみだが, 治癒後も証明した。PA 1日 2.25g 6日で治癒。有効。
- 第3例。塚○, 41才, 女, 急性腸炎
下痢, 38~39°C の発熱あり, 白血球 7950, PA 1日 1.5g 11日で治癒した。やや有効。
- 第4例。岩○, 25才, 女, 急性腸炎
下痢, 血便あり, 便に大腸菌, *Klebsiella* を証明し共に Nalidixic Acid (以下, NA と略) に (卅)。PA 1日 1.5g 8日間で治癒。有効。
- 第5例。山○, 21才, 男, 急性腸炎
腹痛と圧痛のみであつたが, PA 1日 1.5g 5日の投与で治癒した。有効。
- 第6例。岡○, 16才, 女, 急性腸炎
下痢, 発熱 38°C, 便中大腸菌 (NA に (卅)) のみで赤痢菌陰性。PA 1日 2g 6日ですべて治癒。有効。
- 第7例。札○, 15才, 女, 虫垂炎
腹痛と局部圧痛。白血球 6650, 好中球 52% で, PA 1日 1.5g 16日間で無効。結局手術した。
- 第8例。岩○, 22才, 女, 虫垂炎
慢性所見のため, PA 1日 1.5g 5日間の投与で効果不明。
- 第9例。宮○, 65才, 女, 胆嚢炎, 糖尿病
38.5°C の発熱, Al-P 14, CRP+8 mm, 白血球 8000, 好中球 66%, 十二指腸ゾンデ B 胆汁中に *Klebsiella* を

認め, NA (卅)。PA 1日 2.25g 8日, ついで 1.5g 4日 で治癒。有効

第10例。橋○, 65才, 男, 胆嚢炎
菌の検出せず。PA 1日 1.5g 14日 で症状消失。やや有効。

第11例。樺○, 23才, 女, 胆嚢炎, 胆嚢ジスキネジ
頻回の発作, 微熱持続。菌は *Candida* 属をみる。PA 1日 2g 20日間投与するも, さらに他抗生物質も無効。手術す。

4) Piromidic acid (PA) による赤痢様 下痢症の治療

(誌上発表)

戸谷 徹造・天野富貴子
名古屋市立東市民病院

我々は Piromidic acid (PA) を用い赤痢様下痢症の治療を行なつたのでその成績を報告する。

治療症例は細菌性赤痢 1例, 赤痢菌保有症 6例, サルモネラ症 2例, 赤痢様下痢症 (菌陰性例) 19例および腸炎ビブリオ症 3例, 計 31例である。

PA は 40~80 mg/kg を 1日 3~4 回に分服 5日間使用し 1クールとした。

治療成績 細菌性赤痢症例では下熱は 1日, 便性状は 2日, 便回数も 2日 で改善され排菌は 3日 で停止し著効であつた。また赤痢菌保有者 6例ではいずれも服薬開始後 1日 で排菌の停止を認めた。

サルモネラ症の 2例では 1例では臨床効果を認めたが他の 1例では便回数の改善は認められず, また 2例中 1例は服薬開始後 5日目に除菌を認めたが他の 1例では除菌は認められなかつた。すなわちサルモネラ症ではあまり効果は期待出来なかつた。次いで腸炎ビブリオ症では便性状および便回数共に 1日ないし 4日以内に改善され, また排菌は服薬後 1日 で停止した。いずれの症例でも著効を認めた。赤痢様下痢症 19例では体温は 1~2日 で平熱となり便性状は 2日ないし 8日 で改善されその平均は 4.21日, 便回数は 1~6日 で正常化しその平均は 3.28日 で正常化した。

以上の成績よりして細菌性赤痢では著効 1例, 赤痢菌保有症は全例著効, サルモネラ症では臨床効果は 1例有効, 1例無効, 除菌効果は 1例有効, 1例無効, 腸炎ビブリオ症では 3例とも著効, 菌陰性例では 3例著効, 14例有効, 2例無効であつた。

5) Piromidic acid による赤痢および 赤痢類似疾患に対する治療

(誌上発表)

杉山茂彦・中島邦夫・赤尾 満
中村 稔・谷垣利幸・保井英憲
北川睦男

大阪市立桃山病院

当院に入院した赤痢および赤痢類似疾患患者(腸炎ピブリオ性腸炎, サルモネラ症(食中毒型), 病原大腸菌性腸炎, 緑膿菌性腸炎)約40名について Piromidic acid 成人1日量 2.0~3.0g 内服による治療効果を検討し, 1日量 40mg/kg 投与の効果の差を検討した。

血中濃度は健康な青壮年5名について重層法により1回500mg 経口投与後1時間, 2時間, 3時間, 4時間, 6時間値を測定した。また Piromidic acid 服用患者より分離した赤痢菌, サルモネラ菌, 腸炎ピブリオ, 緑膿菌についての MIC を調べ, Nalidixic acid の MIC と比較検討も合わせて行なつた。さらに Piromidic acid 服用後の肝機能, 血液像の変化および副作用(嘔気, 嘔吐, 食思不振等)も調査した。

6) Piromidic acid による下痢性疾患 の治療成績

(誌上発表)

山本琢三・角田沖介
神戸市立中央市民病院内科

本剤は Pyridopyrimidine 環を有する新しい抗菌性薬剤でグラム陰性桿菌感染症に対して有効とされているので, 細菌性赤痢およびその他の下痢性疾患に使用してその治療効果を検討したので報告する。

対象は本剤の提供を受けた本年6月から10月までの間に当院に赤痢あるいは疑似赤痢として送院された患者を選んだ。投与法は成人1日量 3.0g(小児は 1.0g)を4回に分服させ, 5日間連続投与した。錠剤の服用困難なもの3例にはシロップ剤を用いた。

〔治療成績〕 症例は赤痢菌陽性 3, サルモネラ菌陽性 6, 腸炎ピブリオ陽性 2, 病原大腸菌陽性 2, 菌陰性 11例, 計 24 例である。

下熱効果: すべて本剤投与後1日以内に下熱した。なお 38°C 以上の高熱を呈したサルモネラ症 4 例が同時に入院したので, そのうち 2 例に Hetacillin を, 他の 2 例に本剤を投与したところ, 前者は下熱に 2 日を要したが, 後者は 1 日で下熱した。

排便回数の減少: 赤痢菌陽性の 2 例の排便回数が増え多かつたが, 本剤投与後 2 日で 1 日 1~2 回となつた。その他の症例でも排便回数はすみやかに減少した。

便性回復: 有形正常便となるまでの日数は 1~6 日で大部分が 2~4 日で正常便となつた。

除菌効果: 投与終了後の排菌は赤痢で 3 例中 1 例, サルモネラ症で 6 例中 1 例であつた。副作用と思われるものはみられなかつた。

〔結語〕 例数が少ないが, 今までの観察では本剤は下痢性疾患に用いて, 赤痢およびサルモネラ症では除菌効果は期待し難いが, 症状の回復にはきわめて有効であると思われる。

7) Piromidic acid の胆汁内濃度と胆 道感染症に対する効果

(誌上発表)

志村秀彦・久次武晴
古沢 梯二・今泉暢登志
九州大学第一外科教室

Piromidic acid (PA) は化学療法剤のうち, とくに胆汁内排泄の良好な薬剤とされ, しかもグラム陰性菌を主体とした比較的広域の抗菌スペクトルをもつこと, および副作用が少ない点で胆道感染症に対する治療剤として格好な薬剤といえる。我々は急性, 亜急性胆管炎, 術後胆管炎, 術後膵炎等の外科的胆道疾患 21 症例に使用して効果について検討を加えた。

まず, 胆汁内排泄の状態を調べるため, 胆管ドレナージを施行後 14 日目の患者で手術の影響がなくなつたと思われた症例について PA の血中および胆汁内濃度を調べた。1.5g を内服させたのち, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間にわたり血液および胆汁を分画採取して, 血中および胆汁内排出曲線を描くと, 血清中には投与後 4 時間で最高となり, 漸次減少し, 12 時間まで残存している。胆汁内には内服後 1 時間目よりかなり高濃度 11.1 mcg/ml に排出され始め, 4 時間後に 156 mcg/ml と最高となり, 以下減少し始め, 12~24 時間にわたり, 少量ながら排出し続けた。排出のピークを示す投与後 4 時間目の血清中濃度と胆汁内濃度を比較すると, 胆汁内には血清中の約 30 倍の高い濃度を示した。この排出曲線は肝細胞の機能と密接な関係にあり, GOT, GPT の高値を示す症例では排出の遅延が見られ, 血中濃度は 2 時間から 8 時間にわたりかなり高い濃度を保ち, また胆汁内排出も 8 時間後になお 93.0 mcg/ml の高い値を示した。感受性も NA と同様の抗菌作用を示し, 大腸菌, プロテウス菌群に比較的高い値を示した。胆管炎症例 8 例,

術後胆管炎 10 例, 術後膵炎 3 例に本剤を使用したところ, 下熱効果, 白血球減少効果, 自覚症改善効果の他, 胆汁内細菌に対する消菌作用もかなり良好であり, 有効率 85.7% を示した。無効例の 1 例はえそ性胆管炎で 6 日間の投与で全く下熱効果を見ず, また他の 2 例は悪心, 嘔吐等の副作用のため 2 日間の投与で中止した症例である。副作用は 3 例に見られ, 悪心, 嘔吐, 下痢等の胃腸症状であった。

8) 小児科領域における Piromidic acid の検討

(誌上発表)

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規
大阪医大小児科

Piromidic acid (PA) は他の抗生物質化学療法剤とも交叉耐性はみられず, グラム陰性菌, プ菌にも有効といわれている。このたび我々は小児科領域における本剤の基礎的, 臨床的検討を行なつたので, その成績について述べた。

研究方法は日本化学療法学会標準法にのっとり, Heart infusion agar (pH 6.0, pH 7.0) を用い, 平板寒天希釈法で PA 感受性を測定し, NA のそれと比較した。血中濃度, 尿中排泄量の測定はカップ法で行ない, *E. coli* KP 株を試験菌として使用, Standard は血中濃度測定には人血清希釈を尿中排泄量測定には 1/15 M 磷酸緩衝液 pH 6.0 を用いた。

Coagulase 陽性ブ菌 29 株の PA 感受性は, pH 6.0 の場合, 感受性分布ピークは 6.25 mcg/ml で 26 株は 12.5 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。pH 7.2 では 12.5 mcg/ml に感受性ピークがみられ, 培地 pH 6.0 では pH 7.2 の場合にくらべ抗菌力は 4 倍つよく現われている。そして NA にくらべ抗菌力は 4 倍程度強い。大腸菌 25 株では PA 感受性ピークは 25 mcg/ml で 25 株中 15 株は 25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されたが, NA のほうが 2 倍程度抗菌力は強い。なお pH 6.0 の場合が pH 7.2 に比し PA の抗菌力は 2 倍強く現われている。変形菌ならびに腸炎桿菌に対しては NA にくらべ PA の抗菌力は 1/2 ないし 1/4 程度劣つた。Coagulase 陽性ブ菌 15 株の β -OH 体感受性ピークは 25 mcg/ml で, 大腸菌 15 株の β -OH 体感受性は 12.5 mcg/ml にピークを示している。健康小児 4 例について血中濃度, 尿中排泄量を体重 kg 当り 25 mg 1 回投与して測定した。血中濃度ピークは投与後 4~6 時間で, 平均 7.2 mcg/ml, 8 時間で 3.0 mcg/ml となつた。尿中排泄率は投与後 8 時間までに平均 14.21% であつた。

治療効果は腸管系感染症で 70.1% の有効率を示した。尿路感染症では 3 例中 1 例, 癩, 膿痂疹 3 例中 1 例, 扁桃炎 1 例中 1 例が有効であり, 症例 24 例中 18 例有効で, 75% の有効率を示した。

9) 小児下痢症に対する Piromidic acid シロップの臨床効果

(誌上発表)

井上賢太郎
浜の町病院小児科

Piromidic acid は pyridopyrimidine 環を基本骨格にもっている新しい抗菌性薬剤で主としてグラム陰性菌に有効であるが, ブドウ球菌にも有効と考えられ, Nalidixic acid よりも抗菌力スペクトルが広い。

演者らは本剤のシロップ (以下, PA シロップ) を小児下痢症に使用する機会をえたので, その結果について報告する。

[対象ならびに検討方法] 対象は生後 10 日~5 歳 3 カ月の 19 例の小児下痢症に PA シロップを 50 mg/kg, 1 日 3~4 回に分服投与した。検査ではとくに便培養により菌の同定を行なつた。効果判定は PA シロップ投与後 3 日以内に主症状が消失ないし著しく改善したものを著効, 3 日ないし 5 日で主症状が消失ないし著しく改善したものを有効, 他は無効とした。

[成績]

1) 臨床効果 19 例中著効は 13 例で 68.5%, 有効は 5 例で 26.3% であり, 無効は 1 例であつた。

2) 検出菌ならびに PA 感受性

何らかの細菌が検出されたものは 18 例中 9 例で 50% の検出率であつた。菌種では, *St. aureus* 5 例, *Staph. epid.* 3 例, *Klebsiella* 1 例であつた。ディスク法による PA 感受性では, *Staph. aureus* は, 卍: 2 例, 卍: 1 例, +: 1 例, 他の 1 例は耐性であつた。*Staph. epid.* では 卍: 2 例, 卍: 1 例であつた。*Klebsiella* では + であつた。

3) 副作用

とくに副作用と思われるものはなく, 味の点でも特に問題はなかつた。

[むすび] 小児下痢症に PA シロップ 500 mg/kg 1 日 3~4 回に分けて投与した結果, 19 例中 18 例 94.8% が有効であつた。とくに副作用と思われるものはなく, またシロップ剤であるのでとくに乳幼児にはのませやすかつた。

10) 乳幼児細菌性下痢症に対する Piromidic acid の臨床効果

(誌上発表)

本広 孝・田中 幹久・河野信晴
友石泰輔・船津維一郎
久留米大学小児科

近年乳幼児下痢症は夏期にくらべ冬期に多発の傾向を呈しているが、原因として細菌感染症による下痢も少なくない。1970年7～10月115名の下痢児につき病原性腸内細菌の検索を行ない、病原性大腸菌(0146:K 89.10, 086a:K 61.4, 026:K 60.3, 055:K 59.3, 0125a,b:K 70.3, 086a:K 62.2, 0144:KX 2.2, 044:K 74.2, 0128a,b:K 67.2, 0112a,c:K 66.1, 0119:K 69.1, 0124:K72.1, 028a,c:K 73.1, 0143:KX 1.1株)に起因する下痢36例31.3%, サルモネラ症(ネズミチフス菌2株)2例1.7%, 赤痢(ゾンネ菌2株)2例1.7%, 黄色ブドウ球菌性下痢2例1.7%と病原性大腸菌を起炎菌とする下痢症が高率であつた。私達は Nalidixic acid より抗菌スペクトルが広い新化学療法剤 Piromidic acid を病原性大腸菌性下痢症19例, 細菌性赤痢5例, サルモネラ症1例, 計25例にたいし50mg/kg/日, 分4, 7日間経口投与を行ない臨床効果を検討した。大腸炎症状は軽度のため投与時すでに大部分が消退し検討できなかつたが, 消菌効果は病原性大腸菌性下痢症19例中14例74%は投与開始後5日以内に消菌したが, 5例は7日以内に消菌せず, 投与中止後5日に1例再排菌を認めた。細菌性赤痢5例中4例80%は投与開始5日以内に消菌したが, 投与中止後4, 5日に各々1例計2例再排菌出現し, サルモネラ症1例は投与開始後3日に消菌した。薬剤感受性は Nalidixic acid に比し Piromidic acid は2～3倍抗菌力の低下を示し MIC 6.25～25mcg/ml に分布, 100mcg/ml 以上の耐性株が病原性大腸菌に2株分離され, Nalidixic acid との交叉耐性を認めた。

11) 膀胱炎に対する Piromidic acid (PA) の使用治験

(誌上発表)

中西正美・八神喜昭・中谷剛彬
名古屋市立大学産婦人科

〔目的〕今回我々は、従来知られている抗生物質や合成化学療法剤とは異なる基本骨格 pyridopyrimidine 環を有し, Nalidixic acid 以外の化学療法剤および抗生物質と交叉耐性を示さず, 主としてグラム陰性菌に有効で

あるとされる新しい抗菌性薬剤 Piromidic acid (PA) を治験として用いる機会を得たので, 我々の外来を訪れた尿路感染症の患者の治療を試み, 若干の臨床成績を得たので報告する。なお本院中央検査室における菌の感受性検査に本剤を採用したので, その成績も合せて報告する。

〔方法〕投与方法は本剤を1日2,250mg 3分で投与し, 少なくとも6日間の連続投与を行ない, その間の臨床症状の改善程度, および尿の他覚所見を検査し, 同時に投与前後の血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査を行なった。副作用についてもチェックした。

〔成績〕1) 臨床効果; 婦人尿路感染症4例いずれも有効であつた, なお検出菌は *E. coli* 2例, *Proteus* 1例であり, これらの菌についてはディスク法でも感受性(卍)であつた。2) 副作用; 自覚する副作用は悪心を訴えたもの2例で, そのために服用を中止するには至らなかつた。また投与前後の血液所見, 肝機能検査, 腎機能検査成績には異常をみとめなかつた。3) 感受性検査成績; 昭和45年8月・9月の2カ月間の本院中央検査室の取り扱つたもののうち, PA 感受性については簡易法で測定し, 判定基準は標準法を採用した成績では, グラム陰性菌については PA 感受性(卍)は6.0%, (卍)は19.6%, (+)は29.4%, 陰性は45.0%であつた。NA 感受性については(卍)35.3%, (卍)12.5%, (+)17.9%, 陰性は33.3%であつた。

〔むすび〕婦人尿路感染症に PA 1日2,250mg を6日間投与した結果, 4例全例に有効であつた。また本院中央検査室2カ月間200検体のディスク法による感受性検査成績では PA(+)以上の感受性を示したものは55%であつた。

12) 産婦人科領域における Piromidic acid (PD-93) の検討

(誌上発表)

村上 旭・湯浅充雄・金尾昌明
木津収二・山下 元
京都府立医大産婦人科学教室

Piromidic acid について以下の点につき検討したので, その成績を報告する。

1. 血中濃度

9例につき, *E. coli* KP を検定菌として, 薄層寒天平板カップ法で測定した。1.0g 1回投与により, 4時間後に Peak を認め, 平均7.5mcg/ml であつた。

2. 尿中排泄

4例につき, 血中濃度と同じ方法で測定した。1.0g 1

回投与により 24 時間の総排泄量は平均 70.55 mg (7.06%) であった。

3. 胎児への移行

16 例に検討を加えた。総体として、臍帯血、羊水への移行はかなり低い結果を得た。

4. 乳汁中への移行

5 例につき検討を加えた。最高 2.52 mcg/ml で血中濃度の 40% 以下の移行率であった。

5. 臨床成績

膀胱炎、腎盂炎の患者に 1 日 8~12 cap. 投与した。膀胱炎は 26 例中有効例 16 例であった。腎盂炎は 12 例中 8 例に有効であった。

6. 副作用

胃炎様症状を訴えたものが 4 例あった以外、発疹等みるべき副作用は無かった。

臨床検査成績も GOT, GPT, BUN 等、特に異常は認められなかった。

13) Piromidic acid 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

松山敏子・山路邦彦

近畿母児感染症センター

最近わが国で合成された Piromidic acid の臨床意義を明らかにするため、目下検討中であるので、次の知見を報告する。

a) 抗菌力

最近臨床分離した 78 株に対する PA 感受性を Agar-plate 法で測定したところ、ブドウ球菌：16 株には 3.12~>100 mcg/ml, *E. coli* : 25 株には 1.56~50 mcg/ml, *Klebsiella pneumoniae* : 12 株には 3.12~>100 mcg/ml, *Cloaca* : 10 株には 1.56~>100 mcg/ml の分布を示した。そして、一般に Nalidixic acid にくらべ、ブ菌はややすどい MIC を示し、GNB にはやや鈍であった。

b) 体内移行

PA 1g 内服時の血中濃度は、2 時間値に peak level を呈したが、Nalidixic acid よりもさうとう低値である。

胎児側移行は 3 例中 1 例にみとめた。

c) 臨床成績

婦人尿路感染：25 例に対し、1 日 2g ずつ 4~25 日間投与したところ、著効：1 例、有効：13 例、やや有効：3 例、無効：4 例、不詳：4 例であった。

これら諸例のうち、大腸菌や混合感染にすぐれた効果を発揮した。

また、長期投与時、若干の胃腸障害をきたした例もあるが、臨床検査成績をふくめ、何らの副作用もこれ以外みとめなかつた。

14) Piromidic acid の体内濃度に関する基礎的検討

とくに母体服用時の胎児
新生児移行率について

(誌上発表)

浜田悌二・久永幸生・荒川公秀・木村制哉
小沢修一・福井儀郎・中野仁雄・郡征一郎
山名寛孝・三苦守行・藤田寿一・麻生 誠
高橋英博・滝 一郎

九州大学医学部産婦人科学教室

1. 目的：Piromidic acid の体内濃度分布検討の一環として、産科領域において確認を要する事項、すなわち胎児・胎盤系への本剤の移行の動態に関する検討を行なつた。

2. 対象ならびに方法：23 例の産婦に対し、分娩時 Piromidic acid 1,000 mg を経口投与し、まず母体の経時的血中濃度を測定するとともに、服用後 1~22 時間における羊水を採取して羊水中濃度を、ついで分娩時臍帯血中濃度より胎児への移行率を検討した。さらに母体投薬時を起点として、24 時間におたる新生児血中、尿中濃度および胎盤内濃度を検討した。血中濃度の測定法は *coli*-KP 株を用いた薄層カップ法によつた。

同時に本剤が、kernicterogenic factor として注意を要するかどうかについて *in vitro* において HBABA 法を用いた本剤の bilirubin albumin binding capacity (BABC) についても検討を加えた。

3. 経過ならびに結果

1) 母体の血中濃度の経時的推移からは服用後 6~8 時間に最高濃度を示し、その値は 4.4~7.2 mcg/ml であった。これは非妊成人における最高濃度が 2~4 時間に認められるというこれまでの報告に比し遅延を示している。

2) 臍帯血中濃度を測定した 14 例中、本剤服用 4 時間以内の場合、10 例中 8 例は検出不能 (assay limit 0.216 mcg/ml) であり臍帯血への移行もまた遅延する傾向があつた。しかし、さらに時間を経過するとともに明らかな本剤の移行を認め、母体血中濃度に比較し、平均 65.4% の移行率であり、臍帯血中移行率は高度であると考えられた。

3) 移行した薬剤の新生児血中濃度は臍帯血に比較し、生後 12 時間を経過しても 16% 程度の残存を認められた。

4) 羊水中移行は、測定しえた 7 例中 6 例に認められず (assay limit 0.160 mcg/ml), わずか 1 例に服用後 3 時間採取で 0.176 mcg/ml を示したに過ぎなかつた。

5) 胎盤における濃度は、母体血中濃度に比較し平均 24% 程度を示した。

6) *In vitro* における本剤の BABC は 83.5% を示し、比較した 14 種類におよぶ抗生物質、化学療法剤中もつとも高く、albumin に対する競合性は極めて弱いと考えられる。

15) 泌尿器科領域における Piromidic acid (PA) の使用経験について

(誌上発表)

加藤 篤二・岡田 謙一郎
京大泌尿器科

Piromidic acid (PA) は、大日本製薬中央研究所で新たに合成された抗菌性薬剤で、抗菌スペクトラムが、グラム陰性菌のみならずブドウ球菌にも存在し、経口投与によつて活性物質の尿中への排泄が速やか、かつ高濃度であること、毒性が低いことなどが既に明らかにされている。これらの特性は尿路感染症の治療にとつて極めて好都合であり、大いに期待される場所である。われわれは、現在本剤の臨床治験中であるが、今回はそのうち 13 例につき治療成績を中心に発表する。

対象患者のうちわけは、膀胱炎 7、腎盂腎炎 4、前立腺炎 2 で、これらのうち 4 例は複雑性感染である。投与方法は 1 日量 1,500 mg を 3 回分服、1 週間連続服用を原則とした。経過中、臨床所見、自覚症状の推移とともに、投与前後の尿培養によつて尿中細菌の消長を観察、PA および他薬剤に対する感受性をディスク法によつて検定し、また可能な限り PA および NA に対する MIC を測定した。自覚症状が消失ないし著しく改善されたものは 13 例中 10 例 (77%)、尿所見の改善されたものは 13 例中 7 例 (54%) であつた。尿中細菌が、PA 投与後全く消失したものは 13 例中 4 例 (31%)、菌交代を示したものの 3 例 (23%) で、他の 7 例は投与前後で不変であつた。この 7 例では、PA および NA の起炎菌に対する MIC がほとんど総て 100 mcg/ml 以上を示した。

また、正常な腎機能を有する 2 例につき、PA 1 g 1 回投与後経時的に血中および尿中濃度を測定、同時に無尿患者 (慢性腎不全) で、PA 投与後の血中濃度を測定し、血液非透析時には 24 時間後も血中にかなり高濃度

に PA を認めるが、透析時ではほとんど認めず、前述 2 例のそれと同様のパターンを示すことを観察した。

16) 尿路感染症に対する Piromidic acid の使用経過

(誌上発表)

荒木 徹・近藤捷嘉・新島端夫
岡山大学泌尿器科

新しい合成抗菌剤 Piromidic acid を腎盂腎炎・膀胱炎 30 例を対象に投与した。その治療結果を報告するとともに、泌尿器科領域での臨床分離菌に対する感受性をディスク法により、Nalidixic acid と比較した。グラム陽性球菌では Piromidic acid に、グラム陰性桿菌では Nalidixic acid に感受性菌が多く認められた。

17) 泌尿器科領域における Piromidic acid (PA) の使用経験

(誌上発表)

田中 広見・仁平 寛己
広島大学泌尿器科

広島大学泌尿器科を訪れた外来および入院患者を対象として単純な尿路性器感染症と合併症を有する複雑な尿路感染症に対して Piromidic acid (PA) を使用した。

投与量は 1 日 1,500~2,250 mg、最低 4 日、最高 7 日間使用した。

尿路感染症に対する効果の判定は自覚症状の改善、尿所見および尿細菌学的検査の改善したものを著効、自覚症状の改善と尿所見または尿細菌学的検査所見のいずれかが改善したものを有効、自覚症状および他覚所見ともに改善のみられなかつたものを無効とした。

性器感染症については自覚症状および膿球の消失したものを著効、自覚症状の改善したものを有効、投与効果のないものを無効とした。

単純な尿路、性器感染症 10 例に使用し、著効 6 例、有効 1 例、無効 3 例であつた。複雑な尿路感染症に使用し、著効 1 例、有効 3 例、無効 4 例の結果を得た。

副作用については 1 例に内服後胃部不快感、胃痛がみられ、2 例に舌の苦味の訴えを認めた。

18) 急性単純性膀胱炎に対する Piromidic acid の盲検法による臨床比較実験

(誌上発表)

百瀬俊郎・熊沢浄一
 九大泌尿器科
 平田耕造・日高正昭
 国立福岡中央病院泌尿器科
 太田康弘・上田豊史
 福岡赤十字病院泌尿器科
 原三信・原孝彦
 後藤宏一郎・南里和成
 三信会原病院泌尿器科
 有吉朝美・檜橋勝利
 国立小倉病院泌尿器科
 永芝弘之
 新日鉄八幡病院泌尿器科
 横山譲二
 新小倉病院泌尿器科
 石津芳和
 門司市民病院泌尿器科
 中山宏・岩坪映二
 国立別府病院泌尿器科
 王丸鴻一・清原宏彦
 県立宮崎病院泌尿器科
 相戸賢二・藤沢保仁
 松山赤十字病院泌尿器科
 平田弘・長田幸夫
 広島赤十字病院泌尿器科
 小川暢也・中野重行
 九州大学薬学部

新化学療法剤 Piromidic acid (以下, PA) の既往治療のない急性単純性膀胱炎に対する治療効果ならびに副作用を標準治療薬 (ナリディキシック・アシッド) と比較検討する目的で以下のような検索を施行した。

主訴として頻尿および排尿痛を有し、同時に尿所見 (ドンネ反応) ならびに尿中細菌 (塗抹) の陽性のもので既往治療のない成人急性単純性膀胱炎患者を対象とし、盲検法による PA とナリディキシック・アシッドの群間比較を行なった。1日8個を毎食後30分と就寝前の4回に分け5日間連続投与し6日目に効果を判定した。なお薬剤は PA カプセル (250 mg) とナリディキシック・アシッド錠 (250 mg) を5日分 (40個) を不透明な袋に入れ密封した上、さらに外箱につめて1人分となるよう

に作製した。薬剤の割付けは実際の診療に関係のない九大薬学部 (小川) が行ない 10 研究施設に均等割り配布した。

効果判定は自覚症状、尿所見、尿中細菌の3項目ともすべて正常化したものを著効とし、すべて無変化あるいは増悪のものを無効とし、その中間を有効としている。

本年12月始めまでに全薬剤投与の予定であり、Key code をオープンの上、集計ならびに解析を行なうこととしている。

19) 泌尿器科領域における Piromidic acid の基礎的、臨床的研究

(誌上発表)

樋口正士・江藤耕作・重松俊
 久留米大学泌尿器科

尿路感染症における抗生物質耐性菌の増加の傾向はめざましく、臨床医にとっては至極困窮しているのが現状である。今回 Nalidixic acid 以外の化学療法剤および抗生物質と交叉耐性を示さず主としてグラム陰性菌に有効であり Nalidixic acid より抗菌スペクトルが広い新抗菌性薬剤である Piromidic acid (以下, PA と略) の臨床的、基礎的検討を試みたので報告する。

教室保存 11 株、尿路感染症患者よりの分離 44 株に対し MIC を観察し、とくに NA と比較した。グラム陽性菌は NA に、グラム陰性菌は PA に高い MIC が認められた。

Wistar 系ラットを用い、PA 10 mg/100 g を強制的に経口投与し、各時間に頸動脈切断死させ、無菌的に脳、肺、肝、腎、脾を摘出、乳鉢にて臓器量の5倍の M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.4) にてホモジナイズ、次いで1分間煮沸水にて除蛋白後、1,500 rpm 5分間遠沈、上清を bioassay にて測定し、肝>腎>脾>肺>脳の順であった。

Wistar 系ラット肝を無菌的に剔出し、M/15 磷酸緩衝液にてホモジナイズ後、PA を 100, 10, 1 mcg/ml の割に添加後、1, 3, 6時間 37°C に作用させて、作用前を 100% とし肝細胞による活性化の変動を観察し、3時間目により活性化を失うことを観察できた。

尿路感染症に本剤を応用する前に、生体における PA の代謝を検討する目的で血中尿中濃度を測定した。すなわち、3人の成人に PA 1g を1回経口投与し、bioassay にて測定し、同一人の NA の各濃度と比較した。血中濃度は NA が、尿中濃度は PA が、高い値を示した。次いで、本剤を尿路感染症 24 例に応用し、臨床的效果を観察したので合わせて報告した。

20) 尿路感染症にたいする PA の効果

(誌上発表)

大井好忠・角田和之・坂本日朗

川島尚志・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

Piromidic acid の臨床的基礎的検討を試みた。

[I] 基礎的検討

(1) 抗菌力：日本化学療法学会標準測定法と大日本製薬試案測定法により PA と NA の MIC を測定比較した。2測定法ともグラム陰性桿菌は $NA \geq PA$ で、グラム陽性球菌は $PA > NA$ であった。また化学療法学会測定法による MIC が 1~3 段階大日本製薬試案測定法より高かった。

(2) 血清中濃度

E. coli KP を試験菌として薄層 Cup 法を用いて測定した。健康成人 3 人の平均は 500 mg single dose の場合 1~2 時間に peak があり 2.7 mcg/ml で 8 時間で 62.4 mcg/ml で蓄積の傾向がある。

(3) 尿中排泄

500 mg single dose で投与した。健康成人 3 名の平均は 8 時間までの回収率は 4.5% と低率であった。

[II] 臨床的検討

6~12 cap., 分 3 または分 4 で投与した。単純性膀胱炎 22 例、急性腎盂腎炎 4 例、複雑性膀胱炎 4 例、慢性腎盂腎炎 3 例の計 33 症例を対象とした。投与日数は 2~40 日、総投与量は 2.5~62.5 g であった。疾患別治療成績は、単純性膀胱炎では有効率 86.4%、複雑性膀胱炎では 4 例中著効 1、有効 1、無効 2、腎盂腎炎では急性は 1 例著効、1 例有効、2 例無効であった。慢性では 3 例中著効 0、有効 2、無効 1 であった。起因菌別成績では *E. coli* は 75% の有効率であったが、*Proteus*、*Pseudomonas* には期待がもてないようである。*Staphylococcus* に対してはよい結果であった。副作用は軽い胃腸障害が少数例みられたのみであった。

21) Piromidic acid の尿路感染症に対する応用

三田俊彦・原 信二・石神襄次

神戸大学泌尿器科

Piromidic acid について下記の点を検討したので報告する。

1) 血中濃度、尿中排泄

Cup 法を用い、検定菌として *E. coli* KP を使用し、

血中濃度、尿中排泄を検討した。

正常人に 1 回 500 mg 投与後の血中濃度のピークは 3 時間にあつた。症例によつては各時間において Bio-assay limit の値を示したものが多かつた。

いづれ腎機能不全症例に 1 回 500 mg 投与した場合、血中濃度の値は正常人に比して 2 ないし 3 倍高く、持続も長く認められた。

しかし、連続投与した場合、著明な蓄積は認められなかつた。

尿中排泄率は、正常人の場合、12 時間で 10% 前後であつた。腎機能不全症例は排泄は悪く 3% 前後であつた。

2) 臨床使用成績

29 例の尿路感染症に使用し、著効 23 例、有効 4 例、無効 2 例、有効率 93.1% の成績を得た。

3) 副作用

全例において特記すべきものを認めなかつた。

一般講演

1. 1969 年度に臨床分離した病原ブドウ球菌の抗生物質感受性

青河寛次・山路邦彦

近畿母児感染症センター

1955 年から毎年度臨床分離した病原ブドウ球菌：300 株ずつの諸種抗生物質に対する感受性を測定し、その成績を本学会で順次報告してきた。今回は、その 15 年目にあたる 1969 年度測定成績を、前回までと同一実験条件で実施したので発表する。

1) 感受性分布の概況

PC-G に対し 0.063 u/ml と 100 u/ml とに 2 相性分布を示し、55 年度にくらべ高度耐性側への推移と、感性側における Peak 出現とが特徴である。MPI-PC は、0.4 mcg/ml に 1 相性のするどい山を、この 10 年間ひきつづき保持している。

Macrolide 系は、測定開始以来ひきつづき 0.4 mcg/ml に 40% 前後のするどい Peak があるが、しかし、65 年以降耐性株に小さな山をみとめ、69 年には 100 mcg/ml 濃度に約 15% 相当をみとめた。

SM は、60 年・65 年度には感性側と耐性側とに 2 つの小さな山をみとめ、耐性側への推移する状況が明らかであつたが、69 年度には 55 年度に近い感性復帰を来とし、1.56 mcg/ml に 25% 程度の分布をみた。

KM は、0.8 mcg/ml に 40% 以上のするどい Peak を呈し、この 10 年間の感受性分布に著差はなかつた。しかし、25 mcg/ml に 9.0% 程度の耐性株をみとめる。