ア イ ロ タ イ シ ン 療 法

第1報 各種細菌に對する抗菌力と血中並に臓器内濃度

九大第一内科 操 坦道 廣吉 清一 勝田 京一
西原 康雄 小林 讓 桑島 恵一

On Ilotycin Therapy. I. The Sensitivity of Various Bacteria
and Concentration in Blood and Tissues.

Tando Misao, Seiichi Hiroyoshi, Keiichi Katuta, Yasuo Nishihara,
Yuzuru Kobayashi, Keiichi Kuwajima.

I. 緒 言

Ilotycin (以下 I.t. と略)は McGuire 等によつて発見された新抗生物質であり、本邦に於てもすでに桂¹⁾、山上²⁾、三井³⁾、齋藤⁴⁾、磯貝⁵⁾等の諸氏によつて夫々恙虫病、ジフテリー、トラコーマ、亞急性細菌性心内膜炎及び猩紅熱等に對する臨床應用が行われ、その効果について報告されているが、私共は本劑の臨床應用に先立ち、諸種の基礎的實驗を行つた。

II. 實驗成績

1. Ilotycinに對する諸種細菌の感受性. I.t.はいわゆる broad spectrum antibiotics に屬し、一般にグラム陽性菌に對して高い抗菌力を有し、グラム陰性菌中ナイセリヤ、ヘモフィルス、ブルセラ等に對しても比較的高い抗菌力を示し、Penicillin とほぼ等しい力價であるといわれている。私共は研究室保存の10數株の細菌について、Bouillon 或は1% Glucose-Bouillon(何れも pH 7.2)を用い、系列稀釋法(37°C, 24時間培養)によつて、I.t. のこれら細菌に對する發育阻止濃度を求め、第1表の如き成績を得た。即ち McGuire et al.⁶⁾、Heilman et al.⁷⁾、Haight et al.⁸⁾、等の成績とはほぼ一致し、肺炎双球菌、連鎖狀球菌、葡萄狀球菌等のグラム陽性菌は高い感受性を有し、グラム陰性菌ではブルセラの内、マルタ熱菌及び豚流産菌

は比較的高い感受性を示すが、その他は感受性が低く、殊に大腸菌、腸チフス菌及び赤痢菌等の腸内グラム陰性桿菌の發育阻止には50~100μg/cc或はそれ以上を要した。又 I.t. の抗スピロヘータ作用については Novyi氏スピロヘータに効果があつたとの報告⁹⁾があるが、その他のスピロヘータ或は

第1表 Ilotycin 感受性

試 験 菌	發育阻止濃度 μg/cc
D. pneumoniae I type	0.02
" II type	0.08
" III type	0.08
Streptococcus hemolyticus	0.05
Streptococcus viridans	0.06
Staphylococcus aureus 209-p	0.2
" 寺島	0.4
Brucella abortus	3.0
Br. suis	0.5
Br. melitensis	0.6
Klebsiella pneumoniae	1.6
Bacillus subtilis	6.2
Esherichia coli	>100
Bacillus typhosus H901	>100
Shigella flexneri 2a	50
" 2b	50
Lept. icterohaemorrhagiae 白水	0.12~0.25

レプトスピラに對する作用については未だその報告を見ない。私共は黄疸出血性レプトスピラ(白水株)を I.t. を倍數稀釋した10%家兎血清加小野氏培地(pH 7.4)に24°Cで培養し、10日目に暗視野顯微鏡でレプトスピラの數を算えて判定し、第1

表の如く $0.12 \sim 0.25 \mu\text{g/cc}$ で發育阻止することを知つた。この I. t. の抗レプトスピラ力を他の抗生物質のそれ⁹⁾と比較すると重量比に於て Penicillin と Streptomycin との中間に位し, Aureomycin, Terramycin 或は Chloromycetin 等に勝っている。なお黄疸出血性レプトスピラ病の I. t. 療法については動物實驗並びに臨床實驗を行つているがこれらの成績は次の機会に報告する。

第1圖 増殖期細菌呼吸

2. 細菌の呼吸に及ぼす Ilotycin の影響. Warburg 氏檢圧計を用い、圓錐容器主室には寒天斜面24時間培養の黄色葡萄狀球菌FDA 209-P (I. t. の發育阻止濃度 $0.2 \mu\text{g/cc}$) の菌液 1 cc 及び I. t. 溶液 1 cc を、副室には 20% KOH 0.5 cc を入れ、 37°C で實驗し、1 時間毎に酸素消費量を測定した。a) 増殖期細菌の呼吸に及ぼす I. t. の影響 (第1圖)。Bouillon (pH 7.2) に 0.01 mg の菌を浮遊せしめ、I. t. の Bouillon 溶液を加え、I. t. の終末濃度が夫々 0.2, 0.05, 0.01 及び $0.005 \mu\text{g/cc}$ となるようにした。0.2 $\mu\text{g/cc}$ の濃度では殆ど呼吸は阻止され、0.05 $\mu\text{g/cc}$ で 3 時間目以後に極めて僅かの呼吸を認めた。0.01 及び $0.005 \mu\text{g/cc}$ では 3 時間目まで軽度の呼吸阻止が見られ、その後 0.01 $\mu\text{g/cc}$ では中等度

に阻害されたが、 $0.005 \mu\text{g/cc}$ では對照とほゞ差がなく、阻害は認められなかつた。

b) 靜止期細菌の呼吸に及ぼす I. t. の影響 (第2圖)。1% Glucose- $\frac{1}{15}$ M-Phosphate buffer (pH 7.2) に 2 mg の菌を浮遊せしめ、I. t. を 10 及び 100 $\mu\text{g/cc}$ となるように加えたが、かゝる高濃度でも 5 時間の觀察では對照と全く差はなく、I. t. は靜止期細菌の呼吸を阻止し得なかつた。以上細菌の呼吸に及ぼす I. t. の影響は梅澤等¹⁰⁾ 及び私共の Penicillin についての成績とほゞ一致し、I. t. の作用機轉は Penicillin のそれに似ていると推測される。

第2圖 靜止期細菌呼吸

3. Ilotycin の血中及び尿中濃度の測定. I. t. の血中及び尿中濃度或は体液内への擴散については Anderson et al.¹¹⁾, Heilman et al.⁷⁾ 等の報告があるが、私共は鳥居¹²⁾ の溶血性連鎖狀球菌を用いる重層法を用い、血液、尿は無菌蒸留水で 10 倍に稀釋し溶血させて 3 本の重層用試験管内に重層した。これ等を標準系列と共に 37°C , 16 時間培養の後、その溶血阻止帶の長さの平均値を出し、増山¹³⁾ の計算式によつて I. t. の含有量を計算した。

先ず3例の入院患者に400mg(4錠)を1回経口投與を行い、経刻的に血液及び尿中の含有量を測定し、第2表の如き結果を得た。即ち400mg1回投與では血中濃度は比較的lowく、投與後30分に0.1 $\mu\text{g}/\text{cc}$ 或はそれ以下の低濃度に證明され、以後増加して2~4時間で0.15~1.25 $\mu\text{g}/\text{cc}$ となり、それ以後減少して6~8時間には0.2或は0.1 $\mu\text{g}/\text{cc}$ 以下となつた。尿中には比較的少量に含まれ、1例では20.6 $\mu\text{g}/\text{cc}$ に達するものがあつた。次に健

康男子2名に400mgを6時間毎に経口投與を行つて血中濃度を測定すると、第3圖の如く、個人により差はあるが、大体投與開始後12時間以後には1~2 $\mu\text{g}/\text{cc}$ の血中濃度が維持されると思われる成

第3圖 Ilotycin 400mg 6時間毎投與による血中濃度(2例)

績を得た。以上の結果から、400mgを4~6時間毎に投與することによつて、一般感受性菌による感染症の治療には充分であると想像される。なおレプトスピラ症患者で、400mg、4時間毎投與を行つた1例では、治療開始24時間後は殆ど常に血中に2~4 $\mu\text{g}/\text{cc}$ の濃度のI. t. が含まれるのをみた。又左滲出性肋膜炎患者1例にI. t. 400mgを4時間毎に與え、血中濃度4.1 $\mu\text{g}/\text{cc}$ の時、胸水中には1.36 $\mu\text{g}/\text{cc}$ 、尿中には28.1 $\mu\text{g}/\text{cc}$ 含有しており、

第2表 Ilotycin 400mg 経口投與後の血中及び尿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{cc}$)

症 例		服用後の時間					
		0.5	1	2	4	6	8
I	血液	0.1	0.1	0.15	0.2	0.2	0.1以下
	尿	0	0	0.1以下	0.2	0.15	0.25
II	血液	0.1以下	0.1	0.19	0.19	0.2	0.1
	尿	0	0.23	0.23	1.46	11.5	0.84
III	血液	0.1以下	0.12	1.25	0.2	0.1以下	0
	尿	0.2	0.98	20.6	20.2	2.22	0.61

第4圖 ラツテ諸臓器における Ilotycin の分布(60~80mg/kg 筋注)

I. t. は胸水中にも移行し得ることを知った。この項についての実験は例数が乏しく、まだ結論を出すに至らないが、更に症例を増加し、又脳脊髄液或は腹水等への拡散についても検したい。

4. ラツテ諸臓器内における Ilotycin の分布。I. t. の生体内における分布状態を検するために、私共の一人西原¹⁴⁾が Penicillin, Streptomycin について行つた実験に準じて、次の実験を行つた。即ち体重 250~300 g の健康ラツテ 9 匹を 3 群に分ち、各々に I. t. 20mg (60~80mg/kg) をその大腿筋肉に注射し、注射後夫々 30 分、60 分、120 分に頸動脈切斷によつて失血死に陥らせ、血液は蒸溜水で 10 倍に稀釋溶血し、又各臓器は 10 倍乳剤をつくり遠心沈澱の後上清を上記血中濃度測定の際と同様に重層用試験管内で重層した。3 群の夫々の平均値は第 4 圖の如く、注射 30 分後の血中濃度は $1.8\mu\text{g/cc}$ で、腎に於て最も高く、臓器 1 g 當り $6.2\mu\text{g/cc}$ に達し、次に心、肺、脾、肺、小腸、筋、胃の順となり、脾では證明出来なかつた。注射 60 分後には腎、心では 30 分後に比し僅かに低下しているが、その他では全て増加し、血中では $2.34\mu\text{g/cc}$ となつている。各臓器における濃度の順位には變化なく、脾でも僅かに證明された。注射 120 分後には各臓器内の濃度は低下したが、なお相當の濃度の I. t. が含まれていた。即ち血中では 60 分後に比し $1/2$ 以下となり、脾でも再び證明出来なかつたが、腎では減少が見られず、僅かではあるが 60 分後より高濃度に證明された。

以上の成績については、I. t. の臓器との親和性及び吸着等の問題或は失血死の方法並びに測定方法等の検討が必要と思われるが、とにかく I. t. の臓器内濃度は何れの時期においても腎が最も高い。これは投與された I. t. が尿から排泄され且つ腎において濃縮されるためであろうと想像される。又血液分布の多い心、脾、肺、肝等でもその他の臓器に比し高濃度に證明された。I. t. の臓器内分布については未だ報告に接しないが、以上の事實は臨床應用の方法について示唆を与えるもの

と考えられる。

III. 結 言

1. I. t. の抗菌力を稀釋法によつて測定した。肺炎双球菌、連鎖状球菌、葡萄状球菌等のグラム陽性菌及びブルセラの一部は相當高い感受性を有するが、大腸菌、腸チフス菌、赤痢菌等のグラム陰性桿菌の發育阻止には $50\sim 100\mu\text{g/cc}$ 又はそれ以上の濃度を必要とした。なお黄疸出血性レプトスピラは I. t. に對し感受性を有し、發育阻止濃度は $0.12\sim 0.25\mu\text{g/cc}$ であつた。2. Warburg 氏檢圧計を用いて、I. t. の黄色葡萄状球菌の呼吸に及ぼす影響を検し、その増殖期細菌の呼吸に對しては發育阻止濃度の約 $1/20$ でなおよく呼吸阻止作用を示すが、靜止期細菌の呼吸に對しては $100\mu\text{g/cc}$ の高濃度でも影響を與えなかつた。3. 溶血性連鎖状球菌を用い重層法によつて血中及び尿中濃度を測定し、400mg、4~6 時間毎の投與で、血中濃度を $1\sim 2\mu\text{g/cc}$ 或はそれ以上に維持し得るものと想像された。4. ラツテに I. t. を筋注し、その各臓器内における分布を測定し、腎に最も大で、次いで心、肺、脾、肝に高濃度に分布し、注射後 30~60 分で最高に達し、120 分には減少を示した。

(本論文の要旨は昭和 28 年 5 月第 31 回日本内科學會九州地方會に於て報告した)。

文 献

- 1) 桂他：最新醫學，8 卷 2 號，(昭 28)。
- 2) 山上他：最新醫學，8 卷 2 號，(昭 28)。
- 3) 三井他：日本醫事新報，No. 1506，(昭 28)。
- 4) 齋藤他：最新醫學，8 卷，3 號(昭 28)。
- 5) 磯貝他：第 27 回日本傳染病學會總會，(昭 28)。
- 6) McGuire et al.: Antibiotics and Chemotherapy. 2(6), 1952.
- 7) Heilman et al.: Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 27(15), 1952.
- 8) Haight et al.: The New England J. of Med., 247(7), 1952.
- 9) 操他：臨床と研究，27 卷 12 號，(昭 25)。
- 10) 梅澤他：ペニシリン，1 卷 10 號，(1948)。
- 11) Anderson et al.: J. of Am. Pharm. Assoc., XLI. (10), 1952.
- 12) 鳥居他：ペニシリン，1 卷 5 號，(1947)。
- 13) 増山：科學，17, 158, 1947.
- 14) 西原：福岡醫學雜誌，43 卷，11 號，昭 27。