

淋菌性及び非淋菌性尿道炎に関する研究

第Ⅲ篇 各種抗生物質に対する淋疾の臨床的並びに実験的研究

京都大学医学部泌尿器科教室 (主任 稲田 務教授)

講師 新 谷 浩

Studies on Gonococcal and Non-gonococcal Urethritis

Report III : Clinical and Experimental Studies on
Gonorrhoea to Several Antibiotics

Hiroshi SHINTANI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University,**(Director Prof. T. Inada)*

I had treated 123 cases of gonorrhoea for five years, from 1952 to 1956 at the Urological Clinic of Kyoto University, with the use of several antibiotics.

The rates of cures showed ; Streptomycin (SM) 85.2 %, Chloramphenicol (CM) 100 %, Chlortetracycline (AM) 66.7 %, Oxytetracycline (TM) 87.5 %, Tetracycline (TC) 88.2 %, Erythromycin (EM) 95.5 %, and blood levels were measured respectively.

I observed the sensitivity of gonococci to several antibiotics in seven strains, and found that Sonoda strain which was not cured in TC treatment resisted TC in vitro. I also observed the increase and decrease of antibiotics-resistance of gonococci in vitro.

I 緒 言

1929年に Penicillin (以後 Pe と略す) が発見された事に端を発し, Streptomycin (1944), Chloramphenicol (1947), Chlortetracycline (1948), Oxytetracycline (1950), Tetracycline (1952), Erythromycin (1952), と続々として新しい抗生物質が発見された。之等は一般尿路感染症には勿論, 淋疾治療にも使用せられ, 劃期的な化学療法剤として注目を浴びている。

予は之等抗生物質を用いて淋疾の治療を行い, 更に患者から分離した淋菌の, 該抗生物質に対する試験管内感受性並びに耐性の獲得及び復帰に就き実験を試みたので其の成績を報告する。

但し Pe に関する実験成績は, 先に第 I 篇及び第 II 篇に於て論述したので, 此処には Pe 以外の抗生物質に就いて述べる。

患者は昭和27年 (1952) より昭和31年 (1956) に至る5年間に予の教室外来を訪れた淋疾患者の内の123例で, 其の内訳は急性淋疾 99例 (中女子6例), 慢性淋疾24例 (中女子8例) である。

II STREPTOMYCIN

Waksman et al (1944) によつて放線菌 *Streptomyces griseus* より抗菌性物質 Streptomycin (以後 SM と略す) が発見された。1946年, Putnam により SM が初めて淋疾治療に使用され著効を奏する事が認められてから, 屢々淋疾治療に使用される様にな

つた。

1. 治療成績

報告者に依り、治療成績には相当の差異が認められる。即ち Putnam (1946) は 4 例に 0.1 g を 5 回注射して全例治癒 (100%)、Taggart (1949) は 0.1 g で 5 例中 2 例 (40%)、0.2 g で 22 例中 20 例 (90%)、0.3 g で 125 例中 115 例 (92%)、0.4 g で 10 例全例 (100%)、0.5 g で 50 例中 49 例 (98%)、0.6 g で 17 例全例 (100%) 治癒したと述べている。Jacoby (1950) は 0.17 g 1 回で 3 例全部無効、0.2 g 1 回で 88%、0.3~1.0 g で 90~97.3% の治癒率を得、Arnold (1950) は女子患者 16 例に 0.75 g 3 回で 15 例 (94%) 治癒したと報告している。

本邦に於ては山本・荒井 (1951) が 0.33 g 1 回で 65 例中 58 例 (86%)、石原 (1951) は 1 g 1 回で 7 例全例 (100%)、真崎・前原 (1952) は 0.3~0.5 g を 1~4 回注射して 7 例中 1 例 (14.4%)、伊藤・帷子 (1954) は 1~10 g で 25%、桜根・谷村 (1955) は 66.6% が夫々治癒したと述べている。

予は急性淋疾 20 例、慢性淋疾 7 例、計 27 例 (中女子 2 例) に SM を使用したが其の成績は Table 1 の如くである。

Table 1. Summary of Results of Intramuscular SM Treatment

	Dosage Schedule	Total Dosage	Number of Cases	Cures	
				Number	Per Cent
Acute Gonorrhoea	0.5 g × 2	1 g	1	0	0%
	0.5 g × 4	2 g	2	2	100%
	1 g × 2	2 g	2	1	50%
	1 g × 3	3 g	13(1)	13(1)	100%
	1 g × 4	4 g	1	1	100%
	1 g × 5	5 g	1	1	100%
Total			20(1)	18(1)	90%
Chronic Gonorrhoea	0.5 g × 4	2 g	2	1	50%
	0.5 g × 6	3 g	1	1	100%
	1 g × 3	3 g	3(1)	2	66%
	1 g × 6	6 g	1	1	100%
Total			7(1)	5	71%

() Female

即ち SM 0.5 g 又は 1 g を 1 日 1 回筋注し、2~6 日で総量 1~6 g、平均 2.93 g を使用した。SM の使用量が多い程、又慢性淋疾より急性淋疾の方が治療成績が良くなつていて、27 例中 23 例 (85.2%) が治癒した。

2. 淋菌の感受性

In vitro に於ける、淋菌の SM に対する感受性に就いて、Phillip (1946) は 7 株の検査で 3~40 γ /cc、Miller et al (1946) は 6 株で 8~40 γ /cc、Cohn et al (1949) は 5~15 γ /cc、Keefer (1949) は 5~40 γ /cc で大部分は 10~15 γ /cc、Mortara (1949) は 1.0~15 γ /cc、Gailins (1949) は 1.1~3.1 γ /cc、Gocke (1950) は 67 株で 1.9~6.3 γ /cc であつたと報告している。

本邦では石原 (1951) が 20 株で 1.0~6.0 γ /cc、徳永 (1952) は 10 株で 4.0~8.0 γ /cc、黒屋は平均 5.0 γ /cc であつたと述べている。

予が 7 株の淋菌に就いて行つた実験成績は 2.0~9.0 γ /cc で平均 5.7 γ /cc である (後述)

3. 血中濃度

SM を筋肉注射した場合の血中濃度に関しては、Putnam et al、木村 (1949)、市川 (1951)、山本・荒井其の他多くの研究者に依り報告されている。其れによると注射後 1 時間以内に最高値を示し、その値は 0.5 g の場合 30~40 γ /cc、1 g の場合 50~80 γ /cc で、9 時間以後には微量となる。

予は重層法により、0.5 g 及び 1 g を筋注した二通りの場合の血中濃度を測定したが、其の成績は Table 2、Table 3 の如くで、之を曲線に画けば Fig. 1 となる。

即ち予の測定した淋菌発育阻止濃度 2~9 γ /cc、平均 5.7 γ /cc は、0.5 g 1 回筋注の場合は 3~6 時間以上、1 g 1 回注射の場合は 6~9 時間以上保持している事となる。

Fig. 1 Blood Levels of SM

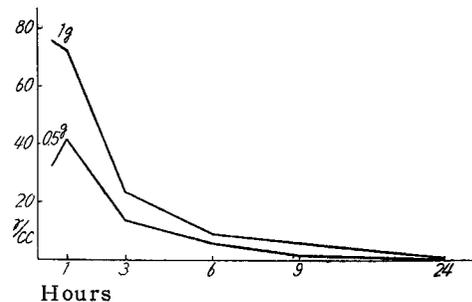


Table 2. Blood Levels of SM
(Intramuscular Doses of 0.5 g)

Hours Test Cases	γ/cc					
	0.5	1	3	6	9	24
I	28.4	34.0	12.2	6.5	3.0	0
II	37.0	49.0	15.0	4.9	0.8	0
Average	32.7	41.5	13.6	5.7	1.9	0

Table 3. Blood Levels of SM
(Intramuscular Doses of 1 g)

Hours Test Cases	γ/cc					
	0.5	1	3	6	9	24
III	83.7	75.0	20.2	11.0	6.3	0.5
IV	—	69.0	23.0	9.2	6.0	—
V	67.5	72.3	26.5	6.8	5.5	0.7
Average	75.6	72.1	23.2	9.0	5.9	0.6

4. 副作用

SM 療法には多くの副作用が報告されて居り、殊に結核治療の際の長期連用では第 8 脳神経障害が多い。しかし淋疾治療に使用する SM の量は僅少であるから殆ど問題とするに足らず、予の症例に於いても副作用は全く認められ無かつた。

III CHLORAMPHENICOL

Chloramphenicol (Chloromycetin, 以後 CM と略す) は 1947 年 Burkholder により上膿中の放線状菌の一種 *Streptomyces venezuelae* より分離された。CM が広範な抗菌性スペクトルを有する事は Ehrlich (1947) 以来注目され、George (1949) により淋菌に対しても有効である事が明らかにされてより淋疾治療に用いられる様になった。

1. 治療成績

Robinson et al (1949) は初回 2 g, 以後毎 4 時 1 g 宛 2 回投与で 7 例中 5 例 (71%) 治癒し、初回 3 g, 以後毎 4 時 1 g 2 回投与の 3 例及び 3 g 1 回投与の 3 例は全例 (100%) 治癒した事より 3 g を淋疾の治療量と考えている。Chen et al (1950) は 1 日 3 g を 3 回に分服させて 10 例中 7 例 (70%), 1 日 6 g を 3 回に分服させて 14 例中 13 例 (92.9%) の治癒を報告している。Greaves et al (1950) は 96 例の男子淋疾

患者に 1 回投与を行い、0.25 g では 25%, 0.5 g では 75%, 0.75 g では 96% の治癒率を得ている。Barrett a. Rurton (1953) は 251 例に 1 g 1 回投与で 88.7%・226 例に 2 g 1 回投与で 93.3% の治癒率を得ている。其の他に Smadel et al (1949) 87.5 %, Willcox (1950) 100% 等の報告がある。

本邦では土屋等 (1951) は総計 26 例の患者に対して 1 回投与を試みた結果、0.25 g では 3 例中 1 例 (33%) 0.5 g では 5 例中 2 例 (40%), 0.75 g では 8 例中 7 例 (87.5%), 1 g では 10 例全例 (100%) 治癒の成績を得た。1 g 1 回投与では石原 (1951), 市川 (1951) は 100%, 山本 (1951) は 95% の治癒率を得て居り、並木等 (1951) は 0.25 g を 1 日 4 回 2 日間投与して 5 例中 4 例 (80%), 志田 (1952) は 1 日 1.5 g を 4 回に分服させ 7 例は 2 日間、1 例は 4 日間投与して全例 (100%) 治癒したと報告している。

予は急性淋疾 14 例, 慢性淋疾 3 例の計 17 例 (中女子 2 例) に CM を使用したが、其の治療成績は Table 4 の如くである。

Table 4. Summary of Results of Oral CM Treatment.

Dosage Schedule	Total Dose	Average	Number of Cases			Cures
			Acute G.	Chronic G.	Total	
1.5 g × 1	1.5 g	1.5 g	2	0	2	2
1.5 g × 2	3 g	3 g	7(1)	0	7	7(1)
3 g × 1	3~6 g	4.5 g	5	3(1)	8	8(1)
Average	1.5~6 g	3.5 g	14(1)	3 (1)	17(2)	17(2)

() Female

即ち投与方法は、1 回内服量が 1.5 g の場合は 1 回投与又は 12 時間間隔で 2 回投与し、3 g の場合は 1 日 1 回で 1~3 日間投与した。前者の投与方法を行つた症例は急性淋疾 9 例で平均投与量 2.7 g, 後者の投与方法を行つた症例は急性淋疾 5 例, 慢性淋疾 3 例の計 8 例で平均投与量 4.5 g であつたが、全例 (100%) 治癒した。両者を合せると平均投与量 3.5 g となる。

2. 淋菌の感受性

CM の in vitro に於ける淋菌に対する発育阻止濃度は、Chen は 0.5 γ/cc であると述べ、Gocke は 66 株に就いて調べた所 0.4~3.1 γ/cc であつたと述べている。

又石原は 0.2~1.0 γ/cc, 市川等は 0.1~1.6 γ/cc

であつたと報告している。

予が7株に就いて実験した成績は 0.5~8 γ /cc, 平均値 3.0 γ /cc であり, 諸家の報告より感受性が稍々弱い数値を示した(後述)

3. 血中濃度

CM 投与時に於ける血中濃度に関しては, Anthony et al (1949), Chales et al (1951), George et al, Henry (1950), 市川等, 熊谷等 (1955) を始め多くの報告がある。腸管よりの吸収は個人差が強い為, 被検者の異なる等の成績に差異を認める事は尤な事であるが, 各成績を綜合するに投与後2~4時間で最高値を示す。又1g, 1.5g, 3gを1回に投与した場合の最高値は, 夫々10~16 γ /cc, 15~30 γ /cc, 40~50 γ /cc となる。

予は 1.5g を12時間間隔で投与した場合と, 3g を1回に投与した場合の二通りに就いて血中濃度を測定したが, 其の実験成績は Table 5 及び Table 6 に示す如くで, 之を曲線に画けば Fig. 2 となる。

Fig. 2 Blood Levels of CM

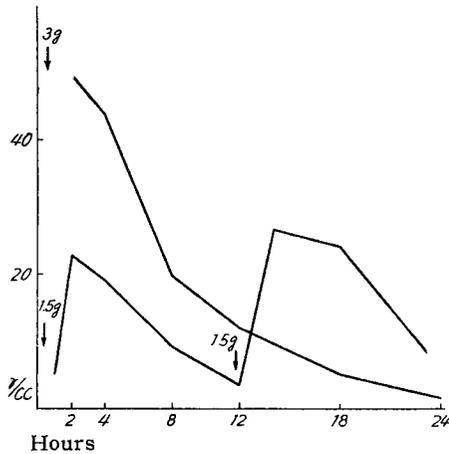


Table 5. Blood Levels of CM (Oral Doses of 1.5 g and Repeat in 12 Hours)

Test Cases	Hours	1	2	4	8	12	14	18	24
I	γ /cc	5.4	28	20	8	4.2	31	23	7.5
	—	—	17	18	10	3	22	25	4.2
Average		5.4	22.5	19	9	3.6	26.5	24	5.85

Table 6. Blood Levels of CM (Oral Doses of 3 g)

Test Cases	Hours	2	4	8	12	18	24
II	γ /cc	52	37	20	13	6	2
	—	47	50	19	11	4	1.2
Average		49.5	43.5	19.5	12	5	1.6

即ち予の測定した淋菌発育阻止濃度が 0.5~8 γ /cc であるから, 1.5g 投与の場合は8時間, 3g 投与の場合は14~15時間は少くとも有効血中濃度を保持する事が出来る。

4. 副作用

CM は動物に対する毒性が甚だしく, George et al は50g を投与した1例に眩暈を認めたに過ぎなかつたと述べている。無形成性貧血を惹起するとの報告も有るが, 長期投与又は反覆大量投与を行つた場合には稀に見られる様であるが, 淋疾治療に使用する CM の量では問題にならない。予の症例では全例に何等の副作用も認めなかつた。

IV CHLORTETRACYCLINE

Chlortetracycline (Aureomycin, 以後 AM と略す)は1948年 Duggarにより土壌中の放線菌Streptomyces aureofaciens より分離され, 其の抗菌作用が種々のグラム陽性菌及び陰性菌を始めとして広く示される為, 臨床的応用は極めて多方面に亘つている。淋疾に対しても1949年に Kaiser, Regann, Finland et al により使用されて好結果を得, 以後多くの臨床家により淋疾治療に使用されている。

1. 治療成績

Gallins et al (1949) は 140例の患者に0.5gを12時間間隔で投与した所総量1gで61%の治癒率を得, 投与総量が増加するに従つて治癒率は上昇し, 総量2.5g以上では100%の治癒率を得たと云う。Chen et al (1950)は1日3gを3回に分服させ, 50例には1日, 他の50例には2日投与したが両者共49例(98%)治癒した。Robinson (1950; 1951)は120例に0.5~2g, 平均1.35gを投与して79%の治癒率を得た。Collins et al (1949)は種々の投与法で平均87%, Thomson (1951)は2gで100%の治癒率を得たと報告している。

本邦に於ては市川等 (1951) が 0.5g を毎6時6回与投した1例は治癒したが, 1g 1回投与の1例は治

癒に至らなかつたと云う。1回投与の場合は、土屋等(1951)は0.25gで0%, 0.5gで50%, 0.75gで67%, 1gで83.3%, 1.25gで100%, 山本(1951)は1gで75%, 石原(1951)は同じく1gで78%の治癒率であつたと述べている。清水・佐藤(1956)は急性淋疾7例, 慢性淋疾3例に毎6時0.25gを総量2~7g投与して44%の治癒率を示したが, 連続3g以上投

与した急性淋疾は全部治癒したと述べている。其の他に星子(1951)80%, 安江(1952)80%, 伊藤・帷子(1953, 1954)100%, 桜根・谷村(1955)67%等多くの報告がある。

予はAMを使用して急性淋疾18例, 慢性淋疾6例の24例(中女子4例)の治療を行ったが, 其の成績はTable 7の如くである。

Table 7. Summary of Results of Oral AM Treatment

	(a) 0.25g Every Six Hours			(b) 0.5 g and then 0.25 g Every Eight Hours			(c) 0.5 g Every Eight Hours			(d) 0.5 g Every Six Hours		
	Acute G.	Chronic G.	Total	Acute G.	Chronic G.	Total	Acute G.	Chronic G.	Total	Acute G.	Chronic G.	Total
Cases	6	1(1)	7(1)	8	0	8	2	2(1)	4(1)	2	3(2)	5(2)
Cures	2	0	2	6	0	6	2	1	3	2	3(2)	5(2)
Per Cent of Cures	28.6 %			75 %			75 %			100 %		
Total	1~2.5 g Average 1.71g			1~2.5g Average 1.81g			1.5~4.5g Average 3 g			2~6 g Average 3.4g		

() Female

即ち投与方法は, (a) 毎8時0.25g宛, (b) 初回0.5g, 以後毎8時0.25g, (c) 毎8時0.5g宛, (d) 毎6時0.5g宛の四通りであり, 治癒した者は(a) 7例中2例(28.6%), (b) 8例中6例(75%), (c) 4例中3例(75%), (d) 5例中5例(100%)である。後者程慢性淋疾が多いが, 平均投与量の増加と共に治癒率が上昇し, 平均投与量2.31gで24例中16例(66.7%)が治癒した。

2. 淋菌の感受性

AMが淋菌の発育を阻止する濃度に就ては, Gallins は55株の淋菌で0.125~1.56 γ /cc, 半数以上は0.5 γ /cc 以下であつたと報告して居り, Collins は0.125~1.0 γ /cc, Greenblatt (1949) は1.0 γ /cc, Gocke (1950) は0.2~1.6 γ /cc, 石原は0.03~0.4 γ /cc であつたと述べている。

予が淋菌7株に就き行った実験成績は0.1~2.5 γ /cc, 平均1.2 γ /cc であつた(後述)

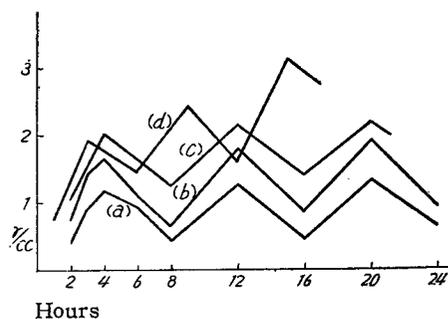
3. 血中濃度

AMは消化管よりの吸収が比較的速かな為経口投与が主として行われる。其の際の血中濃度に関してはSchneierson (1949), Rodriguez (1949), Welch (1950), Werner (1950), 酒井(1954)その他多くの人々により報告されている。何れの報告に於ても, 血中濃度の最高値は投与後2~6時間に示し, 6~8時

間後より下降が著しくなる。又0.5~1g以上の連続投与を行えば凡そ1.0 γ /cc以上の血中濃度を持続し得る様である。

予が測定した血中濃度を示すと, (a) 毎8時0.25g内服の場合がTable 8, (b) 初回0.5g, 以後毎8時0.25g内服の場合がTable 9, (c) 毎8時0.5g内服の場合がTable 10, (d) 毎6時0.5g内服の場合がTable 11 であり, 之等を曲線に画くとFig. 3となる。

Fig. 3 Blood Levels of AM



即ち最も少量投与の(a)の場合に於て0.4~1.9 γ /cc, 一般に多く行われる投与方法(d)の場合には1.4~3.2 γ /ccの血中濃度を得る事が出来る。之を予の測定した淋菌発育阻止濃度0.1~2.5 γ /cc, 平均1.2 γ /ccと比較すると, (a)の投与方法では少々血中濃度が不

Table 8. Blood Levels of AM
(Oral Doses of 0.25 g Every Six Hours)

Test Cases \ Hours	2	3	4	6	8	12	16	20	24
I	0.35 ^{γ/cc}	0.7	1.0	0.5	0.2	1.1	0.4	1.25	0.5
II	0.8	1.5	1.85	1.55	0.5	1.6	—	1.7	0.8
III	1.25	2.3	2.1	1.75	1.5	2.6	1.7	2.6	1.8
IV	0.6	1.4	—	0.6	0.36	1.9	0.45	2.0	0.55
Average	0.75	1.42	1.65	1.1	0.64	1.8	0.85	1.89	0.91

Table 9. Blood Levels of AM
(Oral Doses of 0.5 g and then 0.25 g Every Eight Hours)

Test Cases \ Hours	2	3	4	6	8	12	16	20	24
V	0.3 ^{γ/cc}	0.5	0.9	—	0.2	0.9	0.3	1.1	0.3
VI	0.5	1.2	1.1	0.8	—	1.2	0.6	1.2	0.8
VII	—	1.03	1.54	1.04	0.66	1.68	—	1.65	0.75
Average	0.4	0.91	1.18	0.92	0.43	1.26	0.45	1.32	0.62

Table 10. Blood Levels of AM
(Oral Doses of 0.5 g Every Eight Hours).

Test Cases \ Hours	2	4	8	12	16	20
VIII	0.9 ^{γ/cc}	1.95	1.2	2.0	1.3	2.0
IX	1.2	2.1	1.3	2.3	1.5	2.35
Average	1.05	2.03	1.25	2.15	1.4	2.18

Table 11. Blood Levels of AM
(Oral Doses of 0.5 g Every Six Hours)

Test Cases \ Hours	1	3	6	9	12	15
X	0.5 ^{γ/cc}	2.0	1.45	2.6	1.8	3.4
XI	1.0	1.8	—	2.25	1.4	2.85
Average	0.75	1.9	1.45	2.43	1.6	3.13

足な感があり、(d)の投与方法では有効濃度を保持して居り治療成績も之と一致している。

4. 副作用

AMは動物に対する毒性は極めて少く、ラッテや犬に対し、100~200 mg/kgを毎日経口的に与えて12週間に及んでも全く変化を認め無いと云われている。人間に於ける副作用としては嘔気、嘔吐、下痢等の胃腸障害が多く、其の他稀には Parets (1950) の報告の如く血管神経性浮腫や Peck (1950) の報告の如く皮膚アレルギー性発疹等を来す。Chen によれば副作用は1日量3gでは少いが、6gでは比較的多かつた上に、淋疾治療成績から考えても1日3g程度が適当量だと述べている。

予の症例では1日2gを投与した1例に於て中等度の嘔気を認めたが、治療は続ける事が出来た。

V OXYTETRACYCLINE

Oxytetracycline (Terramycin, 以後 TM と略す)は、Finlay et al により1950年に Streptomycetes rimosus より分離された。同年 Robinson, Hendricks により淋疾治療に使用されて著効を得、

以来多くの臨床家により使用されている。

1. 治療成績

TM 内服に依る淋疾治療成績に関する報告は非常に多いが、其中主なものを述べる。

Robinson (1950)は1回投与を行い、1gで50%、2gで78%が治癒したと述べ、Hendriks et al (1950)は108例の淋疾患者を扱ったが、1回投与の場合は0.25gで14%、0.5gで30%、0.75gで55%、1gで33%、1.5gで33%の治癒率を示し、0.5g及び1gを6時間間隔で2回投与した場合は夫々80%、100%の治癒率であつたと報告している。Schoch (1950)は23例に1g 1回投与、3例には更に0.5gを毎6時3回投与して全例(100%)治癒したと述べ、Wright et al (1951)は177例に毎6時0.5g、総量1~2gで92.6%、Willcox (1951)は1~2g 1回投与で50%、1gを6時間間隔で2回投与して90%の治癒率を示したと述べている。

本邦に於ては、稲田等(1952)は1.5~2gを投与

即ち(a)毎6時0.5g投与の場合総量2gで2例中1例(50%)、4gで6例全例(100%)が治癒し、(b)最初1g、以後毎8時0.5g投与の場合は総量2gで5例中4例(80%)、3.5gで3例全例(100%)治癒した。総計では平均投与量3gで16例中14例(87.5%)の治癒となる。

2. 淋菌の感受性

TM に対する淋菌の感受性に就いては、Gocke (1950)は28株に就いて実験した所0.8~2.1 γ /ccであつたと述べている。石原は0.03~0.2 γ /cc、徳永(1952)は0.4~2.0 γ /ccであつたと述べている。

予は7株に就いて実験したが、其の成績は0.5~4.0 γ /cc、平均1.9 γ /ccであつた(後述)。

3. 血中濃度

TM は通常経口的に投与されるが其の際の血中濃度に関しては、Welch (1950), Bliss et al (1950), Herrell (1950), Gocke, 稲田, 市川等多くの報告がある。何れも投与後2~4時間で最高値を示し、6~8時間後より特に減少する様である。又其の最高値は0.5g投与では1~2 γ /cc、1g投与では2.5~5.4 γ /ccとなつている。

して20例中17例(85%)、星子(1951)は2gを1日に分服させて6例中5例(83.3%)、石原(1951)は1g 1回で20例中16例(80%)、2.5gを1日に4回分服させて5例中4例(80%)治癒したと報告している。土屋等(1951)は女子1例を含む43例に1回投与を行つたが、0.25gで20%、0.5gで22%、0.75gで56%、1gで50%、1.25gで83.3%、1.5gで100%であつたと云う。志水・馬場(1951)は慢性淋疾に初回1g、以後6~8時間毎に0.5g、総量4gを投与して8例中4例(50%)、加藤(1952)は2gで10例中8例(80%)治癒したと述べている。其の他平松・佐柳(1951)80%、福井等(1951)100%、市川等(1951)50%、山本(1951)33%、真崎・前原(1952)急性淋疾88.8%、慢性淋疾51.6%、一木(1952)84%、伊藤・帷子(1954)50%、西谷(1955)67%等々の報告がある。

予は急性淋疾14例、慢性淋疾2例の計16例(中女子1例)にTMを使用した、その成績を示すとTable 12の如くである。

Table 12. Summary of Results of Oral TM Treatment

		(a) 0.5 g Every Six Hours			(b) 1 g and then 0.5 g Every Eight Hours		
		Acute G.	Chronic G.	Total	Acute G.	Chronic G.	Total
One Day	Cases	2	0	2	5	0	5
	Cures	1	0	1	4	0	4
Two Days	Cases	5	1	6	2	1(1)	3(1)
	Cures	5	1	6	2	1(1)	3(1)

() Female

予は毎6時0.5g投与の場合と、初回1g、以後毎8時0.5g投与の場合に就き血中濃度を測定したが、

Fig. 4 Blood Levels of TM

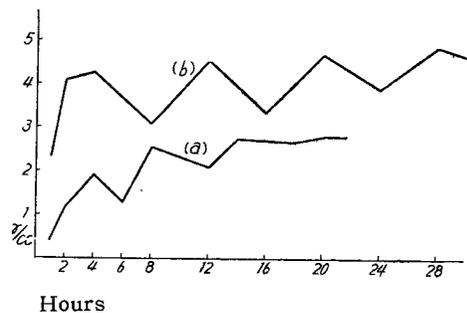


Table 13. Blood Levels of TM
(Oral Doses of 0.5 g Every Six Hours)

Test Cases	Hours	1	2	4	6	8	12	14	18	20
	I	γ/cc	0.4	1.2	1.7	1.4	2.1	1.7	2.5	2.3
II	—	—	1.1	2.1	1.2	3.0	2.4	2.0	2.8	3.1
Average		0.4	1.15	1.9	1.3	2.55	2.05	2.75	2.65	2.8

Table 14. Blood Levels of TM
(Oral Doses of 1 g and then 0.5 g Every Eight Hours)

Test Cases	Hours	1	2	4	8	12	16	20	24	28
	III	γ/cc	1.9	3.8	4.6	4.1	3.9	2.9	4.4	4.0
IV		2.6	4.3	4.0	2.0	5.1	3.8	5.0	3.7	5.2
Average		2.25	4.05	4.3	3.05	4.5	3.35	4.7	3.85	4.9

その成績は Table 13, Table 14 の如くであり、之を曲線に画くと Fig. 4 となる。

即ち投与第1日目に於ける血中濃度は後者の投与方法の方が前者の投与方法に優つて居り、予の測定した淋菌発育阻止濃度の 0.5~4.0 γ/cc と対照してみると両投与方法共大抵有効血中濃度を保持している。

4. 副作用

TM の副作用に関しては、Hendricks は81例中6例に嘔気、嘔吐、下痢、眩暈等を来たしたと述べ、Joseph et al (1950)、福井等、西谷等も胃腸障碍、頭痛、皮膚発疹を来たしたと報告している。

予の症例16例に於ては、1例に嘔気、1例に下痢を来たしたが、内服を続行し得た。

VI TETRACYCLINE

AM, TM は Duggar (1948) 及び Finley (1950) に依つて発見されたが、其の化学構造は1952年 Woodward により初めて明らかにされた。其の際之等の基本体とも考えられる化学構造が4個の環状体から出来ているので、之を Tetracycline (以後 TC と略す) と名付けられた。Regna (1951) は TC が極めて優秀な抗生物質であろうと考えていたが、其の後 Woodward, Paul et al (1953), Conover et al (1953) に依り性能が明らかにされ、淋疾治療にも使用される様になった。

1. 治療成績

淋疾治療に TC を経口的に投与した場合は Metzger et al (1954) は男子急性淋疾50例に1gを投与して88%, 24例に1.5gを投与して100%の治癒率を得たと報告している。

本邦に於ても、大村等 (1954) は2gを1日に2~4回分服させて、市川等 (1954) は0.5g毎6時4回分服させて、重松等 (1955) は2~8g投与にて共に100%治癒せしめている。牧野 (1955) は業態婦を対照として急性淋疾には0.5g宛、総量1~3g、慢性淋疾には0.75g宛、総量1.5~2.5g投与して何れも75%の治癒率を得ている。土屋等 (1955) は1gを1~3回に分服させて17例中15例 (88%) 治癒したと云う。田村等 (1955) は初回0.5g、以後毎6時0.25g宛、総量2.25~4.25gにて80%、桜根等 (1955) は1g投与で75%、2g投与で92.4%、山本 (1955) は1日1gを4回に分服し総量2~3gで93%の治癒率を得たと報告している。

淋疾治療に TC を非経口的に投与した報告は、Perkins et al (1955), Finland, 落合 (1956) に依りなされている。落合等は急性淋疾1例に0.2gを1回静脈注射したが治癒に至らず、24時間後に更に1回静脈注射して治癒せしめたと述べている。

予は TC の経口的投与により急性淋疾11例、慢性淋疾1例の計12例 (中女子1例) と、経静脈的投与に

Table 15. Summary of Results of Oral TC Treatment

Dosage Schedule	Average	Number of Cases			Number of Cases		
		Acute G.	Chronic G.	Total	Acute G.	Chronic G.	Total
(a) 0.5 g Every Twelve Hours	2.5g	4	0	4	4	0	4
(b) 0.5 g and then 0.25 g Every Six Hours	2.5g	2	0	2	1	0	1
(c) 0.5 g Every Six Hours	4.3g	5(1)	1	6	5(1)	1	6
Total		11(1)	1	12	10(1)	1	11

() Female

Table 16. Summary of Results of Intravenous TC Treatment

Dosage Schedule	Acute G.	Cures
0.25 g × 1	2	2
0.25 g × 2	2	1
0.25 g × 4	1	1
Total	5	4

より急性淋疾 5 例の治療を行った。其の成績は Table 15 及び Table 16 に示す如くである。

即ち経口的投与では、(a) 毎12時 0.5g 宛投与、(b) 初回 0.5g、以後毎6時0.25g 宛投与、(c) 毎6時 0.5g 宛投与の三投与方法を行ったが、(b) の投与方法を行った症例中 1 例は治癒に至らなかった。平均投与量は 3.42g で 12 例中 11 例 (91.7%) 治癒した事となる。

経静脈的投与では 1 日 0.25g 1 回、1~4 日間投与を行い、平均投与量 0.5g で 5 例中 4 例 (80%) が治癒した事となる。

両者を合すると、TC に依る治療成績は 17 例中 15 例 (88.2%) の治癒となる。

2. 淋菌の感受性

TC に依る淋菌発育阻止濃度に就ては、Finland (1954) は 0.2~3.0 γ/cc で大多数は 1.0~2.0 γ/cc であると述べ、石原等 (1955) は 0.03~0.3 γ/cc であつたと述べている。

予が 7 株の淋菌に就いて実験した成績は、0.1~3.5 γ/cc 、平均 1.1 γ/cc であつた (後述)

3. 血中濃度

TC を経口的及び経静脈的に投与した場合の血中濃

度に関する報告は、Schwarzer et al (1954), Purcell et al (1954), Finland, 白羽 (1955), 重然、落合等の他多くの人々によりなされている。其の最高値は、経口的投与に於ては投与後 4 時間前後であり、0.5g 投与では 2.0~2.5 γ/cc となつて居る。経静脈的投与の場合は注射直後を最高値とし、約 1 時間は急激に、以後は比較的徐々に減少する様である。

予は経口的に前述三投与方法にて投与した場合と、経静脈的に 0.25g を 5% 又は 20% 葡萄糖液 50 cc に溶解して投与した (5~10 分にて注入) 場合の血中濃度を測定した。其の成績は Table 17, Table 18 の如くであり、之を曲線に画くと Fig. 5, Fig. 6 となる。

Fig. 5 Blood Levels of TC (Oral Administration)

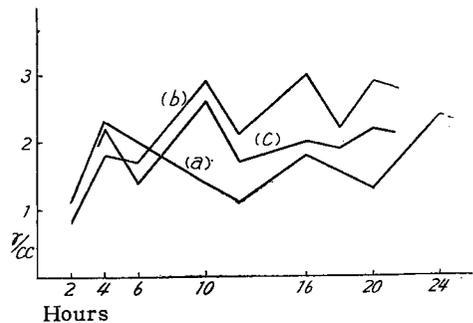


Fig. 6 Blood Levels of TC (Intravenously Administration)

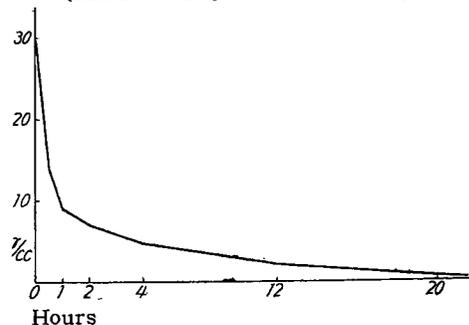


Table 17. Blood Levels of TC (Oral Administration)

Hours	2	4	6	10	12	16	18	20	24
2	1.1	2.3	—	1.4	1.1	1.8	1.6	1.3	2.4
4	0.8	1.8	1.7	2.9	2.1	3.0	2.2	2.9	—
6	—	2.2	1.4	2.1	1.7	2.0	1.9	2.2	—

Table 18. Blood Levels of TC
(Intravenously Administration)

Hours	0	0.5	1	2	4	12	20
0	31.2	13.5	9.0	6.8	4.7	2.0	0.96
0.5	28.0	14.0	8.7	7.1	4.8	2.5	0.8
1	29.6	13.8	8.85	6.95	4.75	2.25	0.88

即ち経口的投与の場合は、0.5gを投与すると4時間後に1.8~2.3 γ /ccの最高値を示し、以後の投与方法が(a)の場合は1.1~2.4 γ /cc、(b)の場合は1.9~2.2 γ /cc、(c)の場合は2.1~3.0 γ /ccの血中濃度を示し、予の測定した淋菌発育阻止濃度0.1~3.5 γ /ccと対照すると、(a)の場合のみが幾分血中濃度の不足を感じる。

経静脈的投与の場合は、0.25gを1回注射すると28.0~31.2 γ /cc、の最高値を示し、12時間後に2.0~2.5 γ /cc、20時間後に0.8~0.96 γ /ccを示して、少くとも注射後12時間程度は発育阻止作用を有する事となる。故に淋疾治療の為に0.25gを毎12時経静脈的に投与する方が治療成績を向上せしめ得ると考える。

4. 副作用

TCはAM、TMに比して副作用が少いと云われている。Finland及びPurcell等は副作用として嘔気、嘔吐、軟便、下痢等の胃腸障害が多いと報告している。予の症例では経口的投与を行った症例には何等の副作用も認めなかつたが、経静脈的投与を行った症例に注射中腹痛及び口渇を訴えたのが1例あつた。

VII ERYTHROMYCIN

Erythromycin (以後EMと略す)は1952年McGuire et alに依りフィリピン、パネー島の土壌より分離された。McGuire, Haight, HeilmanによればEMの抗菌スペクトルはPeに似ているが、よ

り広範囲で、特にグラム陽性菌に対して高度の感受性を示し、グラム陰性菌に対しては感受性が低いが、淋菌には相当の感受性を示している。Haight et al (1952)は初めてEMを淋疾治療に用いて好成绩を収め、その後多くの臨床家により使用されている。

1. 治療成績

Haight a. Finland (1952)は4例に1~3gを投与して50%、Gable et al (1953)は1g投与で50%、2g投与で96%の治療率を得ている。Manning et al (1954)は62例に対して0.5gを毎6時投与し、総量2~4gで90%の治療成績を得たと報告している。

本邦に於ては、田村等(1953)は10例の急性淋疾に毎6時0.3~0.4gを3~4回投与して80%、谷村(1953)は17例に0.3~0.5gを3~6時間毎に3~8回投与して65%、星子・中山(1953)は6例の急性淋疾に1回0.3~0.4g、総量1~2gで83%、鶴岡・田中(1953)は女子淋疾12例に0.3gを4~6時間毎に3回投与して92%の治療成績を得ている。澄川等(1953)は業態婦9例の治療に際し0.4gを4回に分服させた6例では67%、0.6gを5回に分服させた3例では100%の治療率を得たと述べている。又川村等(1955)は急性淋疾に毎6時0.3g宛4回投与して11例全例(100%)治癒したと述べている。この他市川等(1954)100%、三矢等(1954)90%、今北等(1954)100%、山本等(1954)50%、百瀬等(1954)76%等多くの報告がある。

予は急性淋疾17例、慢性淋疾5例の計22例(中女子4例)にEMを使用した。其の成績はTable 19に示す如くである。

即ち1回の投与量は、副作用の為に減量した症例もあるので0.1~0.5gと雑多であるが、全例4時間毎に投与し平均2.9gの投与量で、22例中21例(95.5%)が治癒した。

2. 淋菌の感受性

EMに対する淋菌の感受性に就いて、Heilman et al (1952)は0.6~1.0 γ /cc、Haight et alは8株

Table 19. Summary of Results of Oral EM Treatment

Dosage Schedule (Every Four Hours)	Total Dosage	Average	Number of Cases			Cures			
			Acute G.	Chronic G.	Total	Acute G.	Chronic G.	Total	Per Cent
0.5g, 0.4g, 0.4g	2.5g	2.5g	2	1	3	2	1	3	100%
0.5g, 0.4g, 0.4g, 0.2g, 0.2g	2.5g	2.5g	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	100%
0.3g, 0.2g, 0.2g	2.5~3.7g	2.6g	7 (1)	3 (1)	10 (2)	7 (1)	3 (1)	10 (2)	100%
0.3g, 0.2g, 0.2g, ...0.1g	2.4~4.8g	3.2g	3 (1)	0	3 (1)	3 (1)	0	3 (1)	100%
0.2g, 0.2g	2.4~4.8g	3.6g	4	0	4	3	0	3	75%
0.4g, 0.3g, 0.3g, 0.2g, 0.2g	4.8g	4.8g	0	1	1	0	0	1	100%
Total	2.4~4.8g	2.9g	17 (3)	5 (1)	22 (4)	16 (3)	4 (1)	21 (4)	95.5%

() Female

で 0.04~0.39 γ /cc, Gable et al は 11 株の中 4 株は 0.1 γ /cc 以下で他は 0.1~0.4 γ /cc であつたと述べている。又秋葉等 (1953) は 0.1 γ /cc, 谷村等は 0.1~1.0 γ /cc, 山本は 0.3~1.5 γ /cc であつたと報告している。

予は 7 株の淋菌に就いて実験を行つたが、其の成績は 0.05~0.7 γ /cc, 平均 0.42 γ /cc であつた (後述)。

3. 血中濃度

EM は殆ど経口的に投与されるが其の際の血中濃度に関しては Heilman, Finland, Mc Guire 谷村, 田村等, 石山 (1953), 百瀬等その他多くの人々により報告されている。其れに依ると血中濃度の最高値は投与後 1~4 時間にあり、その後比較的急速に減少して行く様である。

予は初回 0.2g 又は 0.3g, 以後毎 4 時 0.2g 投与の場合の血中濃度を測定したが其の成績を示すと Table 20, Table 21 の如くで、之を曲線に画くと Fig. 7 となる。

Fig. 7 Blood Levels of EM

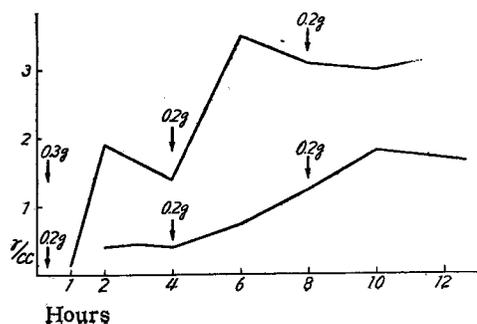


Table 20. Blood Levels of EM
(Oral Doses of 0.3 g and then 0.2 g Every Four Hours)

Test Cases	Hours						
	1	2	4	6	8	10	12
I	γ /cc 0	0.7	0.3	2.0	1.8	1.2	2.0
II	0.9	4.3	3.0	6.0	5.0	4.3	5.0
III	0	1.5	1.0	3.2	4.0	4.2	4.1
IV	0	1.2	1.1	2.7	1.6	2.3	1.8
Average	0.22	1.9	1.4	3.5	3.1	3.0	3.2

Table 21. Blood Levels of EM
(Oral Doses of 0.2 g Every Four Hours)

Test Cases	Hours						
	2	3	4	6	8	10	12
V	γ /cc 0.4	0.4	0.6	1.0	1.3	1.6	1.4
VI	0.4	0.5	0.2	0.5	1.2	2.0	2.0
Average	0.4	0.45	0.4	0.75	1.25	1.8	1.7

即ち両投与方法共、投与後 6 時間以後は凡そ 0.75~3.5 γ /cc の血中濃度を得る事が出来、予の測定した淋菌発育阻止濃度の最高値 0.7 γ /cc 以上となる。

4. 副作用

EM は他の抗生物質に比し稍々毒性が強く、Heil-

manは1回量0.75g以上を与えれば殆ど総てに胃腸障害を主とする副作用を来たすと述べて居り、Manning et al も毎6時 0.5g 投与で62例中35例に胃腸障害を来たし、殊に16例では相当高度であつたと述べている。谷村及び田村等も0.3~0.4g 連続投与で、夫々17例中5例、10例中1例に胃腸障害を来たしたと報告して居り、其の他にも副作用を来たした報告は多い。

予も0.4~0.5gを投与した5例に嘔気、嘔吐、軟便、下痢、腹痛、食慾不振等の副作用を、投与開始後8~12時間に來たし減量を余儀なくさせられた。又初回0.3g、以後毎4時0.2g投与の1例に頭重感を來たしたが、此の程度の内服量では副作用が少く日本人の体質に適合している様に考える。

VIII 各抗生物質に対する淋菌の感受性

抗生物質に依り淋疾の治療を行う場合には、淋菌の *in vitro* に於ける該抗生物質に対する感受性を知る事が重要である。そこで予は SM, CM, AM, TM, TC, EM の6抗生物質に対する淋菌の感受性を調べた。其の成績の一部は既に各抗生物質の項に於いて述べたが此処に一括して詳述する。

1. 実験使用菌株

先に第II篇に於いて使用した、男子淋疾患患者の尿道分泌物から分離した淋菌、園田株、西村株、佐野株、木村株、小見山株、青柳株、山崎株の7株を使用した。此の7株の中、園田株のみは TC 0.25g を2回経静脈的に投与したが再発した菌株で、他の6株は総て未処置の菌株である。

2. 実験材料及び方法

実験に使用した抗生物質は Pfizer 社提供の標準品であり、培地及び実験方法等は第II篇、II, 2と全く同じで、24時間培養淋菌の1白金耳を1ccのブイヨンで稀釈し、この菌液1白金耳を遞増的抗生物質加血液培地に塗抹して最大発育阻止濃度を調べた。

3. 実験成績

1) SM に対する感受性

SM による淋菌7株の発育阻止濃度は2 γ /cc が1株、4 γ /cc が2株、5 γ /cc が1株、8 γ /cc が2株、9 γ /cc が1株であつた。即ち2~9 γ /cc で平均5.7 γ /cc となる。

2) CM に対する感受性

CM に依る淋菌7株の発育阻止濃度は0.5 γ /cc, 0.8 γ /cc, 1.5 γ /cc, 2.0 γ /cc, 3.0 γ /cc, 5 γ /cc, 8

γ /cc が各々1株宛あつた。即ち0.5~8 γ /cc で平均3.0 γ /cc となる。

3) AM に対する感受性

AM に依る淋菌7株の発育阻止濃度は0.1 γ /cc が1株、0.2 γ /cc が1株、0.8 γ /cc が2株、2 γ /cc が2株、2.5 γ /cc が1株であつた。即ち0.1~2.5 γ /cc で平均1.2 γ /cc となる。

4) TM に対する感受性

TM に依る淋菌7株の発育阻止濃度は0.5 γ /cc が2株、1.0 γ /cc が1株、2.0 γ /cc が2株、3.0 γ /cc が1株、4.0 γ /cc が1株であつた。即ち0.5~4.0 γ /cc で平均1.9 γ /cc となる。

5) TC に対する感受性

TC に依る淋菌7株の発育阻止濃度は0.1 γ /cc が1株、0.3 γ /cc が2株、1.0 γ /cc が2株、1.5 γ /cc が1株、3.5 γ /cc が1株であつた。即ち0.1~3.5 γ /cc で平均1.1 γ /cc となる。

6) EM に対する感受性

EM に依る淋菌7株の発育阻止濃度は0.05 γ /cc が1株、0.1 γ /cc が1株、0.3 γ /cc が1株、0.5 γ /cc が1株、0.6 γ /cc が1株、0.7 γ /cc が2株であつた。即ち0.05~0.7 γ /cc で平均0.42 γ /cc となる。

以上の成績と、第II篇に述べた Pe に対する感受性を参考の爲併記すると Table 22 の如くである。

即ち、7株の淋菌の各抗生物質に対する感受性は菌株に依り相当の差が認められる。例えば、林株は SM に対して他6株に比し最も強い感受性を示したが、CM 及び TM には最も強い抵抗性を示し、又青柳株は TC に対して他の6株に比し最も強い感受性を示したが、AM に対して最も強い抵抗性を示すが如くである。又各抗生物質の間には特に認む可き相関関係は無い。

菌分離以前に TC により治療を加えられたが再発した園田株は、TC に対して他の株に比し一段と強い抵抗性を示している。

IX 各抗生物質に対する淋菌の耐性獲得及び復帰

淋菌の *in vitro* に於ける前述6種の抗生物質に対する耐性獲得及び復帰に関し、実験を行つたので其の成績を述べる。

1. 実験使用菌株

Table 22. Sensitivity of Seven Strains of Gonococci to Seven Antibiotics

Antibiotics	Pe	SM	CM	AM	TM	TC	EM
SONODA	0.05u/cc	4 γ /cc	3.0 γ /cc	0.8 γ /cc	2.0 γ /cc	3.5 γ /cc	0.1 γ /cc
NISHIMURA	0.01	5	5.0	0.1	1.0	0.3	0.6
SANO	0.005	4	0.8	0.2	3.0	1.5	0.7
HAYASHI	0.02	2	8.0	2.0	4.0	1.0	0.5
KOMIYAMA	0.005	9	2.0	0.8	0.5	0.3	0.7
AOYAGI	0.05	8	0.5	2.5	0.5	0.1	0.3
YAMASAKI	0.01	8	1.5	2.0	2.0	1.0	0.05
Average	0.015	5.7	3.0	1.2	1.9	1.1	0.42

前述7株の中、園田株及び青柳株の2株を使用した。

2. 実験材料及び方法

実験に使用した抗生物質及び培地は前記と同様で、培養方法は第Ⅱ篇のPeに就いて行つた方法の第1法に依り10代継代培養を行つた。耐性復帰の爲には、該耐性菌を抗生物質を含有せぬ培地に10代継代培養した。

3. 実験成績

1) 耐性獲得

SM に対しては6抗生物質中最も弱著に且つ速かに耐性を獲得し、原株に対する耐性度は、園田株は5代後に18倍、10代後に27倍となり、青柳株は5代後に9.5倍、10代後に16倍となつた。

CM は SM に次いで強い耐性度を示し、10代後に園田株は4倍、青柳株は7倍となつた。

AM, TM, TC は之に次いで強い耐性度を示すが、

Fig. 8 Development of SM Resistance

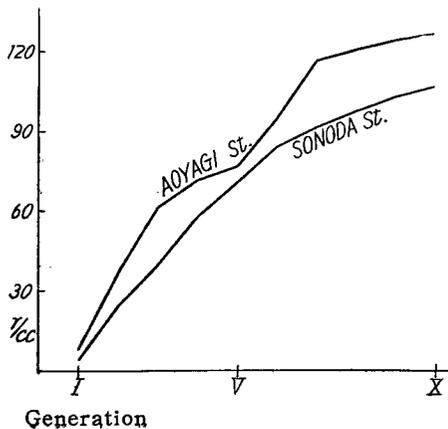


Fig. 9 Development of Resistance to Several Antibiotics (SONODA Strain)

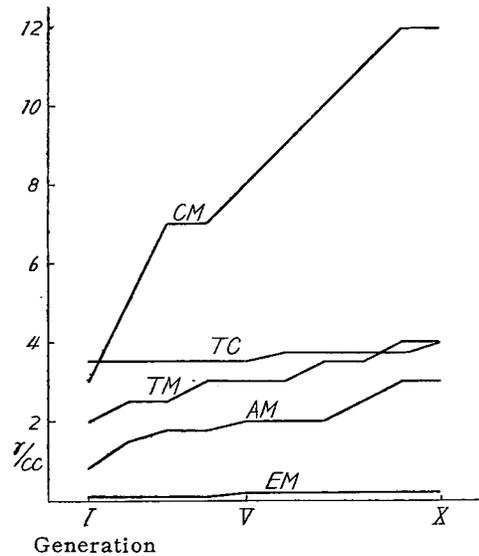
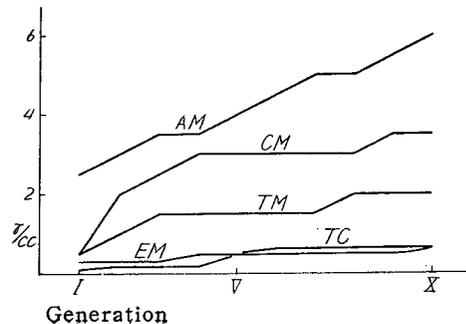


Fig. 10 Development of Resistance to Several Antibiotics (AOYAGI Strain)



此の3抗生物質は略々同程度である。即ち10代後に於て、AM に対して園田株は3.75倍、青柳株は2.4倍 TM に対して園田株は2倍、青柳株は4倍、TC に対して園田株は1.1倍、青柳株は6倍となつた。

EM が最も耐性を得る事が少く、10代後に於ける耐性度は園田株、青柳株共2倍となつた。

以上を総括すると Table 23 となり、之を曲線に画くと Fig. 8, Fig. 9 及び Fig. 10 となる。

2) 耐性復帰

各抗生物質に対する耐性復帰は殆ど見られず、僅かに園田株が CM に対して2倍、青柳株が AM に対して0.8倍、TM に対して1倍の耐性度復帰を認めたと過ぎず、其の他は殆ど見る可き変動を示さなかつた。

Table 23. Development of Resistance to Six Antibiotics

Antibiotics	SONODA Strain				AOYAGI Strain			
	I	V	X	Degree of Resistance	I	V	X	Degree of Resistance
SM	4 γ /cc	72 γ /cc	108 γ /cc	27	8 γ /cc	76 γ /cc	128 γ /cc	16
CM	3	8	12	4	0.5	3	3.5	7
AM	0.8	2	3	3.75	2.5	4	6	2.4
TM	2	3	4	2	0.5	1.5	2	4
TC	3.5	3.5	4	1.1	0.1	0.5	0.6	6
EM	0.1	0.2	0.2	2	0.3	0.5	0.6	2

X 考 接

叙上の如く、予は最近5カ年間に於ける淋疾患者の内の123例に対し、SM を始めとする6抗生物質を投与して臨床的並びに実験的研究を行つた。

治癒率より考えると、CM が100%で最も良く、EM 95.5%、TC 88.2%、TM 87.5% SM 85.2%、AM 66.7%の順となる。しかし投与形式は経口的或は非経口的と同一でなく、投与量及び投与方法も種々雑多であるから、この治癒率を以て其の抗生物質の価値を判断する事は誤りである。淋疾治療にあつては、先づ該抗生物質に対する淋菌の感受性を知り、次いで投与時の血中濃度より其れに適応した投与量と投与方法を撰択すべきであり、予の研究目的もここに存する。即ち淋疾治療に必要な最低量は、SM では1日1gで4日、CM では1日3g、AM、TM、TC では1日2gを4回分服、TC の経静脈的投与では1日0.25gを3日、EM では初回0.3g、以後毎4時0.2g投与で総量2.5gであり、出来得ればこれ以上投与する事が望ましい。又経口的投与の際、血中濃度が

CM では投与量に正比例して上昇するが、AM、TM、TC では1g迄は同様に上昇するが、1g以上では吸収が悪くなる為かあまり上昇せず副作用も多くなる。故にCM では大量投与が、その他では分割投与が適当である。

SM が梅毒に無効である事は Fiskén(1946)、Putnam (1946) に依り立証されたが、SM 以外の抗生物質は総て梅毒に有効である為、淋疾と同時に感染の梅毒を陰蔽する恐れがあり、此の点 SM は淋疾治療に利点を有している。然し一方淋菌は SM に対して他の抗生物質には見られない速さで耐性を獲得する欠点を有しているから、SM に依り淋疾治療を行う際には十分な量を早期に連続して投与する必要がある。

副作用に関しては、EM は比較的毒性が強く、予の症例に於ても副作用を来した者が6例の多きを数えた。AM、TM、TC の三者に就ては、Finland は副作用の発現率が AM 10%、TM 19%、TC 4% であると述べている。又藤井(1955)も TC は AM の1/4であると報告しているが、予の症例に於ても副作用を来した者が、TM が2例で最も多く、AM と TC は各1例であつた。

Love et al (1955) は米国に於て CM, AM, TM に対して耐性を有する淋菌が今まで発現していないと報告しているが、予の実験に於ても特に耐性が増加した淋菌は認められず、其の感受性よりみて総て治療可能範囲内であった。ただ園田株のみが TC に対して他の株には見られない抵抗性を示した。この園田株は菌分離以前に TC よつて治療を加えられたが、治癒しなかつた淋菌である。初めから園田株が TC に対して強い抵抗性を有していた為治癒に至らなかつたのか、或いは TC による治療が不十分であつた為に治癒せず、治療中に菌が耐性を獲得したのか速断出来ない。しかし *in vitro* に於て各菌株が各抗生物質に対し、2~27倍の耐性度増加を示したに拘らず、TC に対して園田株が殆ど耐性度の増加を示さなかつた事より、治療中に耐性を獲得したのでは無いかと推測する。

淋菌が SM 以下6抗生物質に対して、Pe に対してとは異り、僅か乍らも *in vitro* で耐性獲得を示し、しかも耐性復帰が顕著で無い事は、将来之等抗生物質に抗療性の淋疾が出現する可能性も考えられる。

XI 結 論

1) 昭和27年より昭和31年に至る5カ年間に、予の教室外来を訪れた淋病患者の中、急性淋

疾99例(中女子6例)、慢性淋疾24例(中女子8例)計123例に対し、SM, CM, AM, TM, TC 及び EM の6抗生物質を経口的或は非経口的に投与して治療を行った。

2) 治療成績は投与方法及び投与量に依り異なるが、SM では27例中23例(85.2%)、CM では17例中17例(100%)、AM では24例中16例(66.7%)、TC では16例中14例(87.5%)、TC では17例中15例(88.2%)、EM では22例中21例(95.5%)が治癒した。

3) 治療中副作用を来たした症例は AM に1例、TM に2例、TC に1例、EM に6例経験した。

4) 各抗生物質投与時の血中濃度を測定した。

5) 各抗生物質に対する淋菌の感受性を、7株の淋菌を使用して調査した。

6) TC の治療で治癒に至らなかつた淋菌(園田株)が *in vitro* で TC に比較的強い抵抗性を示したが、他に各抗生物質に特に抵抗性を示した菌株は無かつた。

7) *In vitro* に於ける淋菌の耐性獲得は SM に対しては強いが、他の抗生物質に対しては顕著で無い。又耐性復帰は殆ど認め無い

本研究には厚生省科学研究班「非淋菌性尿道炎の研究」より研究費の援助を受けた。記して謝意を表す。

(文献は最終篇に譲る)