

## 【シンポジウム】 経ロペニシリンに就て

## 内科領域

## 1. 剤型と吸収, 排泄

鳥居敏雄・佐藤竜雄・芝木秀俊・加藤康道  
北海道大学第2内科

ペニシリン(以下「ペ」)アレルギーが問題となつて以来,より感作源性の少ない経ロ「ペ」が注目をあびる様になり,特にP-Vの登場により,これに拍車加えられた様である。吾々も2,3の点について経ロ「ペ」の検討を行つたので,以下報告する。

## 臨床実験

10人の健康男子を対称として,これに経ロ「ペ」7種を朝食2時間後に40万単位単独投与し,その後1時間毎に8時間迄採尿すると共に,同様1時間毎に6時間迄採血して血清を分離した。この外Probenecid(Pb)とPVの併用についても検討したが,この場合はPV投与前1時間にPb2gを経ロ投与して以後同様に採尿,採血を行つた。

「ペ」濃度は*Streptococcus hemolyticus*(S8)による重層法を用いて測定した。

## 実験成績

各製剤毎に個人別の「ペ」血中濃度の推移を半対数座標に作用してみる。この図(図略)について各群の傾向を概かつしてみると,最高血中濃度及びその到達時間,更に血中濃度の持続性に於て各々異なつていことがうかがえる。

そこでこれらの傾向を具体的に把握するために,最高血中濃度及びその到達時間,更に血中濃度面積について比較検討を加えた。

## 最高血中濃度

10例の平均濃度はPV+Pbの1.21u/ccを最高にPV<sub>Ca</sub>,PV+Bc,PV,BcV,PG,PyP,BcGの順となるが,これを推計学的に検定すると,PV+PbとPV<sub>Ca</sub>,PGとBcV,BcVをPyP間には有意の差はないが,他は1%以内或は5%の危険率で有意の差を認める。

## 最高血中濃度到達時間

測定時間が1時間毎である為,検討の正確性にはやや不足するうらみがあるが,到達平均時間最短はPGの1.0時間以内を筆頭にPV<sub>Ca</sub>,BV,PV+Bc,BcG,Py-P,PV+Bc,PV+Pbの順に遅延する。推計学的には表の如くなる(表略)。

## 血中濃度面積

「ペ」の効果に関する因子としては血中濃度の高さ,最高血中濃度の到達時間のみでなく,活性「ペ」の血中

出現の持続も関係すると推測される。この血中濃度の高さとその持続を表わす1指標として血中濃度面積をとり上げてみた。

この算出には,各時間の血中濃度を100倍した値の対数値を求め,これに時間を乗じたものを各時間の面積とし,この和を以つて総面積とした。

10例の平均値についてみると,PV+Pbの10.18が最大であり,PV,PV<sub>Ca</sub>,PV+Bc,BcV,BcG,PG,Py-Pの順となるが,推計学的にはPV+Pbは他と有意の差を以つて大きく,単独投与群ではPV,PV<sub>Ca</sub>は相互間に有意の差はないが,他群と差を認める。其他群間には差が認められない。

## 尿中活性「ペ」排泄について

## 総排泄量

各製剤について個人別に,服用後8時間迄の各時間に於ける尿中に排泄された活性の「ペ」量を算出し,これを逐次累積して尿中排泄累積曲線を描き,これによつて「ペ」総排泄量の近似値を推定した。

## 半量排泄時間

次いで,体内遅延度を判定する1基準として半量排泄時間を取り上げてみた。これは総排泄量の半量が排泄される時間を累積曲線より求めたのである。

平均値についてみると,PV+Pbが3.25時間で最も遅延しているが,PVとの間には有意の差が認められない。次いでBcV,PyP,BcG,PV+Bc,P-V<sub>Ca</sub>,PGの順となる。検定ではBcV以下は総てPGとのみ有意の差を認めるが,他剤とは差がなく,又PV<sub>Ca</sub>とPG間にも差がない。

## 尿中回収率

投与「ペ」量(40万単位)に対する尿中「ペ」総排泄量近似値の百分率についてみると,その平均値はP-V,P-V<sub>Ca</sub>が最も大でPV+Pbが最も小さい。検定では,P-V,PV<sub>Ca</sub>は相互間に有意の差はないが,他全群とは差があり,他群間には差がない。

## 総括及び考察

これらの成績から考察してみると,単独投与例については:

PV<sub>Ca</sub>は最高血中濃度,血中濃度面積及び尿中回収率に於て優れ,吸収の能率がよいと推測される。半量排泄時間が短いのは,これが血中濃度の時間的推移に関連することが考えられるので,PV<sub>Ca</sub>では最高血中濃度に早く到達し,且,濃度面積の形で高い部分が左方に移動していることと合せ考えねばならない。

PVは最高血中濃度はやや低いが,濃度面積,尿中回

取率が同様大で、半量排泄時間も延長している。即ち、PV<sub>Ca</sub> と略同様の吸収を示すが、時間的にやや遅れる様である。

他製剤はこの2者より劣ると考えられるが、中ではPV+Bcが最高濃度が高く、濃度面積が大である。ただ最高濃度到達がおくれている。

PVとPbを併用した例は最高濃度の高さ、濃度面積の大きさで最も秀れている。最高濃度への到達が遅れていることと、尿中回収率が低いことと合せてPbの尿細管排泄の低下作用によるものと考えられる。

### 臨床効果

臨床的效果を判定するため、各社より供試を受けた製剤を主として内科的疾患に用いて検討した。

#### PV<sub>Ca</sub> 錠例 30例

疾患の種類は急性アンギーナ、急性上気道炎等の感染症である。

投与方法：1回量20万～60万でこれを1日6～8回投与し、2～11日に及んだ。総量は160～1,400万である。

効果：30例中完治19例、略治7例、軽快3例で、急性胆のう炎の1例は無効であった。

副作用：胃腸障害、下痢の各1例に過ぎない。

#### PV 錠及び顆粒例 20例

投与方法：1回量20～80万、1日3～6回投与、投与日数2～15日、総量240～3,440万。

効果：完治6例、略治6例、軽快5例、無効3例。

副作用 錠では軽度の悪心、顆粒で胃部膨満感の1例。

#### BcV 錠, BcV 散例

投与方法：1回量40～50万、投与回数4回、投与日数3～7日、総量600～1,400万。

効果：完治3例、略治4例。

副作用：なし。

#### Py-P 錠例 3例

投与方法：40万、1日4回、総量320～1,120万、効果は完治2例、軽快1例で、副作用はなかつた。

以上、例数が不十分で軽々しく結論は出せないが、概ね所期効果は期待できるものと思われる。副作用については4例に軽度の胃腸障害が認められた以外はなく、特にアレルギー性反応を示したものは皆無であった。

## 2. 用量と効果

上田 泰・長谷川 勢・矢崎博通

東京慈恵会医科大学上田内科

### 緒言

周知の如くペニシリン製剤（以下Pcと略）は注射法により著しい発展をとげたが、その反面、他のBroad

spectrum 抗生剤の如く経口法として普及しなかつたのは幾つかの理由がある。効果の不安定、非経済的、使用の煩雑さなどはその主なものであるが、特に服用後、胃酸などによつて破壊されて効果の削減することは致命的な欠陥であつた。しかし今日では、耐酸性の安定な経口Pc製剤が幾つか出現し、容易に使用出来るに及んで、経口Pc剤についての上記の欠点は変更される状況にあり、また近年頻発した重篤なアナフィラキシー・ショックなどの副作用の面からも、これらの副作用の少いとされている経口剤の使用が切望される事態に至つている。

従つて今回のシンポジウムで経口Pcの問題が討議されるのは、主にこれらの理由に基くと考える。われわれは経口Pc剤についての実験成績のうち用法と効果に関連する2,3の事項について記述する。

### 各論

#### (I) 経口 Penicillin 剤の消化管よりの吸収

Penicillin-V (Phenoxymethyl Penicillin) は、それ自身が酸のために耐酸性のPenicillin (Pcと略) として胃を通過する際には、胃液によつては変化を示さず、十二指腸以下においてアルカリ性の状態に入つて溶解され吸収されると考えられている。われわれは人工胃液及び無胃犬、無胃・十二指腸犬についてPc剤の溶解、吸収状況を検討したところ、次の如き成績を得た。

##### (1) 人工胃液による崩壊試験

標準Pc-G, Pc-V, Bicillin-Vの3種類のPc剤について試験管内における人工胃液による崩壊状況を調べた。即ちPc-Gに比べてPc-V, Bicillin-Vは、共に胃液によつて破壊されることは極めて少い。勿論時間の推移による減少はまぬがれないが、Pc-Gにおいては、その減少率は人工胃液中で10分間で65%となり、20分以降では僅かに20%程度が証明されるに過ぎないが、Pc-V, Bicillin-Vにおいては、20分後においてもなお80%近くが保たれ、酸に安定の性質を持つていることを明瞭に示している。

##### (2) Pc-V に対する胃及び十二指腸の態度

内服したPc-Vが胃及び十二指腸において、どのように処理されるかを知ることは、経口Pc剤の価値を決定する上に、前記の実験とはまた別な意味で重要な問題である。われわれは犬を用いて次の如き実験を行つた。即ち無胃及び無胃・十二指腸動物をつくり、Pc-V<sub>Ca</sub> 塩を内服(1万単位/毎kg)せしめ、その血中濃度を測定してPc-Vの吸収状態を調べた。

無胃犬においては、その血中濃度は正常犬の平均血中濃度と大差がない。無胃・十二指腸犬においては、前者とは全く異なる血中濃度曲線を示し、早期より血中濃度の異常な上昇が見られ、Pc-V<sub>Ca</sub> 塩は、小腸上部において

大量の吸収が行われていることを示している。

小括 以上の成績より (1) Pc-V 及び Bicillin-V は、胃液程度の酸による影響は極めて少ない。(2) 犬の実験では、胃よりの吸収は殆ど考える必要はない。(3) Pc-V は小腸上部に達して、始めて大量の吸収が行われる。

## II. 人における経口 Pc 剤の内服量決定の問題

Pc 剤の内服量を決定するには、血中濃度の上昇及びその推移を目標として調べることが通常行われている。各種の製剤を健康人に与え、その投与量を変えて血中濃度を測定し、Peak の出現時間、有効濃度曲線の推移などを比較検討した。血中濃度の Peak の目標は 0.8~1.0 u/cc においた。

### (1) 投与量の問題

1 回量を 100 万 u とすれば、何れの製剤でも高い Peak が極めて早期より得られ、かなり長い時間に亘つて有効濃度が維持される。血中濃度の点からは、特にすぐれた製剤とは云えない Pc-V 遊離酸の場合でも、100 万 u ではよい成績が得られた。

1 回量を 60 万 u とする場合には、Pc-V 遊離酸、Pc-V 顆粒、Calcipen-Leo、Bicillin-V、Bicillin-V 及び Pc-V 合剤の何れの製剤においても、目標の Peak はほぼ得られ、また Bicillin-V、Bicillin-V+Pc-V 合剤の如きは、目標の Peak に達した上に更に有効濃度が他より延長を示していた。

1 回量を 40 万 u とした場合には、前者と異り Peak は低く、有効濃度持続時間も短いものが少くない。例えば遊離酸の場合は Peak も低く、持続時間も短い。しかし Pc-Vca 塩では、Peak は 0.8 u/cc 位まで得られた。

### (2) 製剤による特徴

上記の成績からわれわれは、現在の製品では一応 1 回の使用量を 60 万 u とした場合が臨床上的安全な使用量と判断した。従つてかかる観点より見た場合には、Peak では Pc-V 顆粒、Pc-Vca 塩、Calcipen-Leo、Bicillin-V がすぐれており、有効濃度の延長効果では Bicillin-V 及び Bicillin V+Pc-V がすぐれている。Pyrimidine Pc-G では、その血中濃度は投与後速かに Peak に達するが、その下降の度も早い傾向を示していた。

### (3) 内服量の検討

上記の成績から 1 回量の 60 万 u が安全な量とすれば、Pc-V の遊離酸、Ca 塩、顆粒及び Pyrimidine Pc-G などでは 4~6 時間間隔がよく、Bicillin-V、Bicillin V+Pc-V では 6~8 時間間隔の使用がよいと考える。

小括：各種の経口 Pc 剤は、1 回量を 60 万 u として使用すればかなり高い Peak (0.8~1.0 u/cc) が得ら

れる。Bicillin-V 及び Bicillin V+Pc-V の 2 製剤では有効濃度の延長効果が認められる。成人に経口 Pc 剤を使用する際は、1 回量を 60 万 u (少くとも 40 万 u 以上) とすることが安全であり、またこの使用量によつて経験した後述の臨床成績も、この量が概ね正しいことを示していた。

## III. 血中濃度の上昇に関連する因子

### (1) Benecid の使用

Pc の腎尿細管排泄抑制剤たる Benecid を使用すれば血中濃度の上昇することは周知のところである。Pc-V の場合にその投与量と Benecid との間に如何なる関係があるかを調べて見た。Benecid (0.5 g) を服用 30 分後に 20 万 u の Pc-Vca 塩を投与すると、その血中濃度は Pc-Vca 塩 40 万 u 単独使用と同様な成績が得られ、しかも有効血中濃度は更に著しく延長する。即ち Benecid の併用は、Pc-V 剤の場合でも有意義であつて高い血中濃度を望む場合、長い有効血中濃度を要する疾患に際しては利用価値があると考えられる。

### (2) 腎臓障害時における血中濃度

腎機能障害患者においては、Benecid 使用の場合と同様に、Pc の排泄は抑制される。

腎臓障害患者について Pc-Vca 塩を用いてその血中濃度の変化を調査した。その成績は、同一量においても前述の健康人の血中濃度より高く、かつ有効濃度も長い傾向を示している。糸球体濾過値 (GFR) の低下の中等度の症例でも既に Pc 排泄障害の傾向を示している。また、かなり著しい GFR の低下が見られた症例では、Pc の血中濃度も特異な曲線を示し、Peak は 40 万 u 使用としては高く、かつ有効濃度の延長が認められた。即ち腎機能障害患者においては、Benecid 使用の際と全く同様に Pc の排泄の抑制されることがわかる。

小括 Pc の血中濃度を上昇させまた変化させる因子には種々のものが考えられるが、腎よりの排泄異常もその 1 つである。このことは人工的には Benecid の使用により、自然には腎機能障害患者によつて知ることが出来る。前者の場合には、合理的に使用されれば臨床的にも有効であり、一方また経済的な面もある。後者の場合は、副作用の発現の点からしても注意しなければならない事項である。そして人の血中濃度を云々する場合に腎臓の機能調査の必要なことを教えている。

## IV. 個人差の問題

抗生剤の血中濃度を測定する際に、個人差の著しい例にしばしば遭遇する。特に経口使用の場合にその傾向は著しい。Pc については、上述の実験で消化管の状態、腎機能の状態によつて大きく影響されることを指摘したが、われわれの経験例中にも個人差の著しい例があつた

ので、特に血中濃度のよく上昇する例と、反対に上昇の極めて悪い例について、2, 3 の権討を試みた。この両者は胃液は正常であり、また腎機能も正常であつた。

Pc-V<sub>Ca</sub> 塩、Pc-V 顆粒、Bicillin V+Pc-V を使用してその血中濃度を測定したところ、その成績は、血中濃度の上昇し難い症例(A)は、何れの Pc 剤についても同様の傾向を示して血中濃度は低い。一方よく上昇を示す症例(B)では、何れの製剤でも上昇の傾向は著しい。このA症例に Benecid を使用して血中濃度の上昇を計つたところ、同一製剤でも非併用時に比べ9.1の上昇を認めたが、しかしその Peak は一般例に比べて高いと云う程のものではなかつた。

小括： 血中濃度を測定する際に、その個人差は誠に厄介な問題である。上述の両症例は、胃液、腎機能、製剤などとは全く無関係に著しく対照的な血中濃度を示した症例である。即ち抗生剤の血中濃度は、かかる症例のあることを念頭において評価されるべきものとする。また Pc 剤の効果は、血中濃度の上昇率とは常に直接的な関連があるとは限らないように思われる。

#### V. 臨床成績

経口 Pc 剤が軽症の Pc 適応感染症に使用し得ることは既に明かである。しかし内科領域における中等症ないし重症感染症においても、注射法同様に使用し得るや否やは未だ十分明かにされていない。

われわれは内科領域における中等症ないしは重症と思われる感染症について各種の経口 Pc 剤を用いてその臨床効果の判定を行つた。

その成績は、37 例中著効 7 例 (18.9%)、無効 11 例 (29.7%) で有効例の縁数は 70.3% に達している。また Pc-V のみの成績は、有効 71.4% (著効19%, 有効 52.4%)、無効 28.6% と前者の大差はない。これらの成績は、注射法による Pc の成績よりは多少劣る有効率ではあるが、今後適応症の選択、使用方法の検討、使用製剤の改善などによつて更に有効率の上昇が期待出来る。

各種の経口 Pc 剤個々の成績は、使用症例の差もあつてここに挙げた成績のみで各製剤の効果の差を云々することは出来ない。

小括： 内科領域感染症に対する経口 Pc 製剤の効果は、軽症例においては勿論のこと、中等症例、重症例においても有効な場合が多く、肺炎球菌性肺炎の如きものでも効果を示した症例が少くない。従つて経口 Pc 剤は、内科領域における Pc 適応感染症には中等症、重症でも使用し得ると考える。

#### VI. 副作用

既述のわれわれの用いた経口 Pc 剤は毒性が低いので、副作用は一般に極めて少い。通常は内服の持続によ

る嘔気、嘔吐などの胃症状がしばしば見られるに過ぎない。われわれの症例でも Pc-V<sub>Ca</sub> 塩の内服の持続によつて軽い嘔気を訴えた症例が数例に見られたが、嘔気、嘔吐などのために服薬を中止せざるを得なくなつたのは、僅かに 2 症例 (5.4%) に過ぎない。

経口 Pc 剤による Pc アレルギー及びアナフィラキシーの発現率は、注射 Pc 剤に比べて著しく低いと云われている。BERRY らによれば、経口 Pc の Pc アレルギーの発生頻度は 0.36% であり、注射法に比べて 1/10 またはそれ以下である。しかしこの稀な 1 症例 (皮膚炎型アレルギー) に最近われわれは遭遇したので、以下その大要を述べる。

31才の女性で、入院時の主訴は全身の発疹、高熱であつた。この患者は扁桃腺炎と自己診断して、Pc-V の錠剤を 1 錠 (20 万 u) 内服、服用約 3 時間後に掻痒感を伴う発疹が頸部に生じ、次いで逐次全身に拡大し、同時に 40°C の発熱を見た。発疹は互に癒合しました著しく膨隆し、熱感を伴つていた。本患者は既に Pc 剤使用の経験があつたが、その使用時には異常は認めなかつたと云う。本患者を Pc による皮膚炎型アレルギーと診断して、直ちに ACTH の点滴静注、Cortisone の内服その他の急救処置を行つたところ、入院 3 日目より解熱し、5 日目頃より皮膚炎の症状も次第に軽快した。しかし発疹の完全な消退までには約 2 カ月を要し、その際に発疹部位に色素の沈着が認められた。

小括： Pc-V を始めとする経口 Pc 剤の副作用は、嘔気、嘔吐の如き胃症状以外は、特記すべきものは殆ど見られず、今までの多くの研究の報告と同様であつた。しかし比較的アレルギー性の副作用の少いとされている経口剤でも上述の如き症例があるので、無比判な使用は危険である。

#### 結 言

以上経口 Pc 剤の 2, 3 について用法及び効果に関連する問題として消化管の態度、各製剤による血中濃度特に Peak、有効濃度の延長の問題、腎よりの排泄抑制による血中濃度の変化、血中濃度の個人差の問題、臨床成績及び副作用についてその大要を述べた。これらの個々については、小括において記述した通りである。この実験成績から、今日使用されている経口 Pc 剤が上記の使用法で内科領域における中等症ないし重症感染症にも十分使用し得ることを示している。ただこれらの経口 Pc 剤の効果は注射法よりも、よりすぐれていると云う印象は得られなかつた。

今後、適応症の選択、製剤の改善、製剤の特徴を生かした使用法などによつて、経口 Pc 剤はより一層の発展が期待出来る。

終りに本研究に種々御援助を頂いた上田内科教室の中  
山脩郎君を始め教室員各位、並びに動物実験に御指導を  
頂いた大井外科教室の各位に深い謝意を表わす。

### 3. 血中濃度と効果

金 児 克 己・明 石 哲 二

東京大学美甘内科

本邦に於ける Pc 経口剤の現況を調査のため我々は学  
術協会を通じて配布された 9 社 (万有・藤沢・科研・  
明治・明乳・日本化薬・三共・東洋・武田) の 30 種の  
Pc 経口剤につき、血中濃度測定及び治療効果の検討を  
行つた。

#### 剤型、硬度、崩解度

Pc の錠剤は製造会社により型体、着色等区々であつた  
ので、臨牀使用に先だち、硬度並びに人工胃液中での崩  
解度を測定した。硬度は硬度計により圧迫亀裂の入る際  
の圧力 (kg) で、又崩解度は pH 2, 37°C の塩酸酸性  
水中で 1 分 30 回振幅 5 cm の上下運動時の崩解、粉状  
にいたる間の時間を以てあらわした。その成績は、硬度  
は 2.0 kg より 11.1 kg の間に、又崩解度は 12 秒の  
早いものから 30 分後も崩解不能のものまで、区々であ  
り、硬度と崩解度の間には必ずしも相関々係の認められ  
ないことを知つた。

#### 剤型の Pc 血中濃度、尿中 Pc 排泄に及ぼす影響

Pc 錠剤 散剤の吸収の差を知るため、Bicillin V 散  
剤と、崩解の最も遅い Bicillin V 錠を使用し、健康人  
4 名に早朝空腹時夫々 20 万単位、40 万単位を内服させ  
cross over 試験を行つた。4 例の平均値によれば、散剤  
では血中濃度の peak が 30 分で出現し、夫々 1.5 u/cc  
(40 万単位内服)、0.8 u/cc (20 万単位) であつたが、  
錠剤では吸収が遅延し peak は 1~3 時間後にあらわれ  
夫々 0.85 u/cc (40 万単位) 0.2 u/cc (20 万単位) と低  
く、且つ血中濃度の遷延時間も短い。同一実験で Bici-  
lin V 散、錠剤夫々 40 万、20 万単位内服後の 12 時間目迄  
の各時間における Pc 尿中排泄量を見ると、散剤の方が  
尿中排泄量が大で、最大排泄量は散、錠剤共に 3 時間目  
にあり、散剤は 3 時間より前に高濃度に錠剤の場合は 3  
時間目以降に高濃度に尿中に排泄される。Bicillin V 散  
剤、錠剤夫々 40 万、20 万単位内服後 12 時間迄の尿中  
Pc 排泄率は夫々 42.4, 37.8, 37.3, 36.7% であつた。  
以上の如く、錠剤は崩解が悪ければ血中濃度、peak の  
出現時間の遅延が認められ、他の錠剤に関しても同様と  
思考せられた。

#### 食事時間と Pc 経口剤血中濃度の関係

PcV は胃酸に安定であるが、食前 30 分、食事中、食  
後 30 分に内服した場合、食事摂取時間の血中濃度への影

響を知るため、3 種の状態で PcVCa 錠 60 万単位内服  
後の血中濃度、尿中排泄量を測定した (cross over)。血  
中濃度の点では食前投与が peak の出現時間、及び高濃  
度である点最もすぐれ、食事中、満腹後では Pc の血中  
出現が遅延して peak は共に 3 時間目に得られ、空腹時  
内服の peak 1.5 u/cc に比して夫々 1.2 u/cc, 0.92 u/  
cc とやや低いが、6 時間目には空腹時内服の 0.025 u/  
cc に比して 0.04 u/cc, 0.1 u/cc と高い値を示し血中  
濃度の遷延が見られ、又尿中 Pc 排泄量も大体血中濃度  
の推移を裏づけている。従つて Pc の血中濃度は胃内容  
の有無、Pc 剤の胃中での滞留により左右されるので、  
空腹時投与が勝ることが認められた。

#### 各種 Pc 剤空腹時内服の血中濃度

G 社 30 万、60 万、90 万単位内服の血中濃度平均曲  
線で peak は共に 1 時間目にあり 30 万単位内服でもか  
なり良好な血中濃度を示したので、各社の Pc 経口剤の  
血中濃度測定には、30 万及び 40 万単位内服法を用い  
製剤の比較を行つた。

我々の使用した Pc 経口剤は会社及び剤型を別として  
も、PcVCa, PcV 遊離酸 (PcV), PcVNa, PcVK, Pc  
V-2-amino-4-5-dimethyl-6-metoxypyrimidine 塩,  
Pyrimidine Pc, Bicillin V, PcV 10 万単位+Bicillin G  
10 万単位 PcVCa 10 万単位+Bicillin V 10 万単位, PcV  
10 万+Benedicid 0.125 g の各種があり、我々はその優劣、  
及び特長を検討のため肝、腎障害のない患者に 30 万~  
40 万単位を空腹時服用せしめて血中濃度を測定した。A  
社散剤は錠剤に比して早く高濃度に達するが持続の点で  
は錠剤におとり、B 社 PcVCa 40 万単位例は peak、持  
続時間共に良好で、D 社 40 万単位は錠剤の崩解に 30 分  
以上を要するもので、血中濃度の peak は 3 時間目にあ  
り 6 時間目もなお 0.3 u/cc を示し、前者の A.B.G 社  
の PcVCa 錠とは吸収態度が大分異つた。各社の PcV  
遊離酸の錠、顆粒、散剤の血中濃度では、PcVCa に比し  
て血中濃度は低い持続時間の点では勝つている。

PcV-Na, PcV-K, PcV-2-amino-4-5-dimethyl-6-  
metoxy-pyrimidine 及び Pyrimidine Pc 40 万単位内服  
の血中濃度は PcVNa. PcVK は同様な曲線を描き 1 時  
間目に peak があるが、PcV-2-amino-4-5-dimethyl-6-  
metoxy pyrimidine は peak が 3 時間目にあり、前者に  
比して多少血中濃度が低かつた。又 Pyrimidine Pc で  
は一般に血中濃度が低く 40 万単位内服後 0.2~0.3 u/cc  
の peak が 1 時間目に得られ、又中に内服後 3 時間目迄  
血中濃度が零で 6 時間目に始めて 0.1 u/cc を示した 1  
例もみとめられた。PcV と Bicillin G; PcVCa と Bici-  
lin V の合剤 40 万単位内服した場合は、後者の方が血  
中濃度が高くなるに高く、又遷延しているが PcV, Bici-

llin G の合剤では6時間以上の遷延効果のあつたものは僅か1例であつた。

#### 経口 Pc 剤血中濃度に及ぼす Benecid の効果

PcV 40 万単位内服に及ぼす Benecid の効果をみるため、2 例の Cross over 試験を行い Benecid 0.5 g を PcV 40 万単位に30分先行して内服させたもので peak は共に1時間目に出現し Benecid の使用により1.4倍及び2.1倍の上昇がみとめられたが、1 例は6時間後には却つて対照に比して血中濃度の低下があつたが、他の1 例は Benecid により血中濃度の持続が認められ、Benecid の作用時間の個体差によるものと考えられた。

Pc 治療中、後から Benecid を併用した例では、初回 Pyrimidine Pc 60 万単位内服後の血中濃度が低かつたので2日目より Benecid を1日2g 併用し、且つ Pyrimidine Pc 1 回 80 万単位に増量した所血中濃度は著しく増加し、更に7日目から1回 Bicillin V 散 100 万単位と Benecid 0.5 g を併用し、8日目には 1.3 u/cc ~ 5.4 u/cc に迄血中濃度を上昇せしめ得た。これは Pc 自体の増量、体中での蓄積も考えられるが、かかる高濃度の維持は Benecid の使用により得られたものと考えられる。次に入院患者4名宛、無選択に PcVCa 30 万単位内服例(糖尿病・弁膜症・瘻管、弁膜症例)、及び Benecid 0.5 g 投与、30分後 PcVCa 30 万単位内服例(黄疽・腸神経症・弁膜症・蜘蛛膜炎例)の24時間目迄の各時間に於ける尿中 Pc 排泄量は、PcVCa 単独例では内服後3時間目迄の排泄が最大であつて、平均38,000 単位、次に3~6時間目は平均 34,000 単位で以降急に尿中 Pc 排泄は減少するが、Benecid 併用例では全例とも3時間目迄は Pc の尿中排泄が阻止され、平均12,000 単位であつたが3時間目以降は却つて排泄は増加し、時間当りの最大排泄は3時間と6時間の間にあつた。24時間における尿中 Pc 排泄率は PcV 単独例は 27%、Benecid 併用例は 40% であつた。勿論 cross over 試験でないので決定的事は言えぬにしても、Benecid は尿細管壁の Pc 透過を阻止し、尿中へ漏出を防ぎ血中濃度の増加を来すが、Benecid の作用時間に限度があり 0.5 g 1 回の内服ではその効果は3~4時間位に限定されるのではなからうかと感じられた。又少数例の経験であるが、Benecid と Pc 経口剤を使用した例で、血中濃度が必ずしも期待した程上昇せず Benecid の効果の認められなかつた例があり、Benecid 0.5 g ~ 1 g の使用で必ずしも P.S.P. の排泄又は PAH クレアランス値の減少を来さなかつた経験を有しているので、この点に関して尙お充分な窮明を要するものと思ふ。

#### PcV と緩衝 Pc の尿中排泄の比較

40 万単位宛の PcV 錠 及び PcG 緩衝錠内服後の

24時間迄の尿中排泄を見ると、共に 12 時間以内に大半排泄され、24時間排泄率は夫々平均 14%、3% となり、PcV は緩衝 Pc に比して胃液中で安定で、活性のまま体内に吸収される点勝れていることを示している。

#### 胆汁・髄液・喀痰中 PcV 濃度

PcV 40 万単位内服後 4~5 時間後、血中濃度は 0.02 ~ 0.25 u/cc に低下していた場合も胆汁中 Pc 濃度は 3.6 ~ 11.7 u/cc を示した。又 PcV 40 万単位、或いは 60 万単位の内服では髄液中への Pc の出現は認められなかつた。

PcV 60 万及び 100 万単位内服の肺壞疽・気管支拡張症例に於ける喀痰内 Pc 濃度は 0.02~0.21 u/cc 平均 0.103 u/cc で水性プロカインペニシリン 60 万単位筋注時と同等の成績が得られた。

#### 臨床成績

咽喉カタル・扁桃腺炎・気管支炎・気管支肺炎・気管支拡張症・肺膿瘍・肺壞疽・膿胸・胆嚢炎・膀胱炎・腎盂炎・亜急性細菌性心内膜炎・敗血症の疑い、及びその他の疾病(丹毒・膿皮症 淋巴腺炎等)で Pc の適応と思われた症例 141 例に対し経口 Pc 剤による治療を行った。全 141 例中有効 126 例、無効 15 例、奏効率は 89.3% であつた。Pc 投与回数は軽症では場合により 1 日 3 回、それ以上の病状では 1 日 4 回投与が血中濃度の点からも安全であつた。軽症例では 1 日量 20 万~160 万単位の内服で 1~7 日間の治療で足りたが、亜急性細菌性心内膜炎・敗血症等の重篤例では 7 日 400 万単位単独又は Benecid の併用で継続加療を必要とした。

次に 3 例の Pc 経口剤有効例に就きのべる。第 1 例は不明の発熱を主訴とし、白血球増多 11,000、核左方移動が著明であるが、肝・脾臓を触知せず、血液培養も陰性であつた例で、臨床上、一応敗血症に疑を置き先行の SM. CM 使用後の発熱に Pyrimidine Pc 1 日 320 万単位、次いで Bicillin V 散剤 1 日 400 万投与に Benecid 1 日 2 g を併用した所、Bicillin V に変更した頃から急に下熱し Pc 合計 2,880 万単位で奏効したのであるが、患者の都合で退院し診断を確定し得なかつた。

第 2 例は、亜急性細菌性心内膜炎例で血液培養により *St. viridans* を 2 日間にわたり 39 コ及び 14 コ検出した。Bicillin V 散 1 日 400 万単位を 4 回に分服させた所、第 3 治療日より完全に下熱し血中の起因菌も消失した。尙お当該菌は Pc に感受性であつて、Benecid を併用することなく Bicillin V 散のみで奏効した。

第 3 例は、肺膿瘍・肺結核合併症で最初稽留性高熱で始まり、咳嗽・喀痰多く、レ線上下右中肺野 S<sub>6</sub> に空洞、溶潤性陰影があり、白血球増多(11,000)、血沈促進(93 mm/1 時間)があり、喀痰は悪臭なく膿性で塗抹では膿

球・葡萄球菌多く結核菌は陰性であつたので PcV 1 日 60 万単位を用い 3 日後は殆んど微熱程度に復し、37.4~37.5°C 以下となり続いて PcV 1 日 120 万単位宛 6 日間の内服で完全に平温となり、病的陰影の縮小、白血球数の正常化、血沈値の好転、喀痰量の激減が認められた。当患者は入院後も肺膿瘍として加療したが、発病当時の喀痰培養で只 1 回だけ結核菌が検出されたので、結核の合併として、Pc の全身投与の外 SM, PAS による化学療法を行つた。その後も経過は良好である。

#### Pc 経口剤による副作用

141 例の各種疾患の Pc 内服治療中 9 例の副作用出現が認められた。

第 1 例は、先に Pc 使用の既往のない肺癰疽患者で口内錠試験、Prick test、皮内反応、点眼試験等陰性であつたが、PcVCa 1 日 120 万単位、1 日だけの内服で全身、特に顔面、背、前胸、腹部、臀部、大腿外側に強い発疹(蕁麻疹様紅斑、丘疹)が出現し掻痒強く、投薬中止して抗ヒスタミン療法を行つたが、永く全身に色素沈着が残つた例で、肺癰疽はアクロマイシン V で快方に向つた。第 2 例は、既知の Pc 過敏症例で、Pc 注射によりショック様症状を起して、口内錠試験、Prick test は共に陽性に出ている。PcVCa 30 万単位の内服では内服約 1 時間後に顔面、頸部、大腿に掻痒性発赤が出現したが、当患者の胆囊炎による微熱に PcVCa がよく奏効し、レスタミンを内服又は注射して掻痒を抑えつつ Pc 内服 1 日 120 万単位を続け、別にそれ以上の副作用もなかつたが、試みに 1 回 PcVCa 60 万単位に増加したら、内服後直ちに顔面潮紅し頭痛が強く Pc 錠を吐出してしまつたが、吐くと共に漸次正常に復した。

第 3 例は、Pc 注射で全身関節痛が起り、口内錠試験では錠を乗せた舌の部分のシビレ感を訴えた。30 万単位の PcVCa 内服により注射時と同様の全身関節痛を訴えた。第 4 例は、PcV 20 万単位の内服で心悸亢進、頭痛等を訴え投与継続により悪化を見た。又第 5 例は、肺膿瘍の患者で PcV 連用中今まではなかつた喘息発作を誘発し、Pc 治療中止の止むなきにいたつた例である。第 6 例は、PcV 錠内服 2 回計 80 万単位で右足関節に血管運動神経性浮腫様の発疹が出現した。又第 7 例は、先に Pc の注射によりショック様症状があり、口内錠試験、Prick test、皮内反応陰性のため、PcV 40 万単位使用した所 30 分後動悸、喉のつまる感が起り、話をするのに口が動きにくく感じ、再度の PcV の内服で再び同一症状があつたので Pc の使用を中止した。第 8、第 9 例は、夫々 Pc 内服によると思われる消化管障害がみとめられた。

又 Benecid 併用の 2 例に頭重感、眩暈、顔のほてり、

鼻出血を訴えるものがあり、内 1 例は気管支喘息を有する気管支拡張症であつて、PcV、又は PcVCa の 1 日 120 万~160 万単位の使用では何ともなかつたが PcV、PcVCa の同量に Benecid 1 日 1g を加えて治療した所、急に頭重感、眩暈(たちくらみ)、のぼせ、時として鼻出血あり、のぼせ感に丁度酒に酔つて酔が頭部にまわつて行く様な気持と述べており、更に Benecid 0.5g のみにもかかる症状が起り又一過性の血圧の低下が認められたので、Benecid の副作用と考えられた。尙おこの点に関しても更に多くの例から検討したいと思つている。

#### 結 語

(1) 本邦 9 社の各種 Pc 経口剤を血中濃度、治療効果上より検討した。経口 Pc 剤の血中濃度は個体差が大で一定した見解が得られなかつたが、一般に空腹時に内服した方が血中濃度の出現上昇の点で勝れている。崩解の著しく遅い錠剤は適当に粉細して与えた方が能率的である。PcVCa 剤と他の PcV 剤の差については個体差の他に Pc 錠、散剤の各社別の剤型の差により大いに左右されるが、概して PcVCa の方が血中濃度 peak が高く PcV は peak が低いが遅延する平坦な血中濃度曲線を画く傾向であるが、夫々例外がありこの点については確信し得ない。又 Bicillin V 散剤や PcVCa・Bicillin V 合剤もよい血中濃度を示すものと思われた。

(2) 141 例の適応症例に使用し奏効率は 89% で、使用 Pc 量は通常 1 回 30 万~40 万単位 1 日 4 回の連用で足りたが、重篤例では 1 回 100 万単位 1 日 4 回投与或いはそれ以上の増量が必要であり、Benecid の併用も又可である。

(3) 副作用は 141 例中 9 例に蕁麻疹様発疹、心悸亢進、顔面潮紅、喉閉塞感、喘息の誘発、消化管障害等の形で出現した。

経口 Pc による治療に際しては Pc の吸収に個体差があるため充分量、即ちやや大量に、1 回 30 万~40 万単位以上を内服させる方がよく、又重篤症例の加療に当つては出来得れば血中濃度測定を平行して実施すれば安全を期し得る。

Pc 経口剤の使用は注射時に比してショックの出現は少いにしても自験例、並びに各種報告の示す如く各種過敏症の出現は避け得られぬ所であるので、使用に当つては Pc 注射時と同様、既往の聴取、予備試験を行う等充分に慎重であらねばならない。

最後に御指導を賜つた美甘義夫教授並びに協同研究者 福島孝吉、池本秀雄、進藤秀雄、高邑裕太郎、千野利雄、池田隆夫、川口病院 六川隆弘、外塚病院 小川正子、笠原綾子の諸先生方の御協力を深謝する。

## 小児科領域

## 1. 用 量, 用 法

藤井良知・市橋治雄

東京大学分院小児科

小児科領域ではペニシリン経口投与はすでにペニシリン初期時代より行われて居り、次いで Bicillin により非常に普及されて来た。

1956 年春 Phenoxyethyl penicillin PcV が登場して以来吾々は早速之について検討をはじめたのであるが、1956 年秋の東日本化学療法学会総会並びに本年の日本化学療法学会総会に於てすでに発表した様に、本ペニシリンは小児科領域で充分使用に足るものであり、又安全性も高いものであつた。

本シンポジウムで小児の用法、用量を論ずるに当つては、既発表のデータの一部を使用する必要がある。

従来米国文献に見る PcV 遊離酸の血中濃度は日本に於ける発表値に比較してかなり高い点に気付かれていたが、吾々が米国 Lilly 社製 V-cillin を入手して本邦製品と、健康成人 3 例について cross over した成績を示した。米国品は投与後 1 時間で平均 1 mcg/cc の血中濃度を示すのに対し国産品 (N 社製品) は 0.53 mcg/cc 程度で、その後の持続に関しても明らかに国産品に比して優れた成績を示した。

この差が化学構造に基くものとは考えられぬので製剤技術上の何に基くものであるか興味ある問題であると思う。

次に PcV free acid, K 塩, Ca 塩, BicillinV, PcV + Bicillin G などを 38 例の血中濃度推移の検討成績よりみると、明らかなことは血中濃度の peak より見ると Ca 塩が最も優れて居り、持続時間よりみれば PcV + Bicillin G が優れ又 Bicillin V, PcVCa 塩も之について優れている。

従つて吾々は BicillinV と PcVCa 塩の等量合剤が最も理想的の形であろうと考えて本年 5 月以降、万有製薬に試作せしめて専ら之を研究して来た。

その結果はやはり予想通りであつて peak の高さ、持続時間何れより見ても本品が最も優れている。即ち 40 万単位投与後の平均値は 1 時間後 1.36 mcg/cc, 2 時間 0.99 mcg/cc, 4 時間 0.54 mcg/cc, 6 時間 0.13 mcg/cc である。最小有効血中濃度 (0.02 mcg/cc) 以上を示す百分率より見れば持続時間が一層明かとなるが、本品では 6 時間まで 100%, 8 時間目も 33% で諸製剤中最も優れている。

PcV free acid + Bicillin G 等量合剤を対照として 3 例の健康成人について cross over してみると本品は最

高 1.65 mcg/cc, 平均 1 mcg/cc を示して、血中濃度の高さ、持続時間何れよりも対照に優つて居る。

1 回 20 万単位宛 6 時間毎に投与した際の血中蓄積をみると 30 時間 0.22 mcg/cc, 48 時間 0.26 mcg/cc で充分高い値を示して居る。

以上の血中濃度の推移よりみると通常の Pc 適応感染症に対して本剤は安心して使用し得る様に考えられるが事実 240 例の小児感染症に対する諸種経口ペニシリンの使用成績をみると、63 例に対する本剤の使用成績は、有効率 82.6% であつて、他種製品に比較して優るとも劣らない成績であると考えられた。

次に用法に関しては吾々は毎 6 時間投与時の血中蓄積を追跡すると夜間就寝時と昼間覚醒時でかなり相違することが明らかとなり、夜間就寝時に廻り来つた 6 時間目の投与時間における血中蓄積は著明であるに拘らず昼間作業時は之が著明に低下し果して毎 6 時間投与を厳守する必要があるか否かに疑問がもたれるに至つた。

それで 3 例の小児について昼間は毎 5 時間夜間は就床前 1 回のみ投与して血中濃度を追跡すると昼間に於ても毎 5 時間投与では血中蓄積が著明であり又夜間就寝中の血中濃度を調べるとかなり高い程度を維持している。

覚醒後は運動するため急速に低下する様であつた。しかし睡眠を中断して投与する必要は認められない。

吾々は午前 7 時, 12 時, 午後 5 時, 即ち各食事の 30 分 ~ 1 時間前と、午後 9 時の就床直前に投与する形式が 10 時間の就寝時間も得られ患者の負担にもならず、最も楽に施行出来が方法であると考えて現在は此の方法をとつている。

用量は有効症例の 80% 以上に対して有効であつた最大使用量を安全量として計算すると、他の PcV 剤と同様乳児 40 万, 幼児 60 万, 学童 80 万単位と云う値が出るが使用の便宜上乳児 40 万, 幼児学童 80 万単位を標準使用量として良いと考える。尤も症例の重症度により又中等症までのものでも就床しないものはその作業量により 50~100% を増量する必要がある。

副作用としては昨年度以降約 370 例に対して約 5 億 8 千万単位、投与延回数約 4040 回に及んでいるが 4% 以下に胃腸系副作用とみた他はアレルギー性反応も認めなかつたことを附け加える。

結論として吾々がとり上げた phenoxyethyl penicillin の free acid, K 塩, Ca 塩, Bicillin G と PcV free acid 合剤, Bicillin V, Bicillin V と PcVCa 塩合剤の何れでも臨床的に充分用いるに足るものであるが、吾々の経験よりは血中濃度の peak, 持続蓄積すべての点よりみて Bicillin V と PcVCa 塩合剤が最も確実性の高い経口ペニシリン剤と考える。

## 2. 効 果

### 中 沢 進

昭和医大小児科教室

私に与えられた範囲は治療効果という問題であるのでこの点に中心をおいて話を進めていきたいと思うが、その前に治療効果に影響する投与法の基礎をなす血中並に諸臓器への移行状況に就いても簡単に触れておくことにする。

治療に使用した内服 Pc の種類は以下の 5 種類であり、投与法は 4～6 時間々隔の連続投与法と、私等の提唱してきた比較的大量を 1 日 1～2 回投与する間歇投与法の 2 種類である。

#### 使用した内服 Pc の種類

1) PcV Free acid (錠, 顆粒), 2) PcV Ca 塩(錠, 散), 3) Pyrimidine Pc 散, 4) Bicillin-V free acid (錠, 散), 5) Bicillin-PcV Ca 塩 (錠, 散)

便宜上感染症を臨牀症状から軽症, 中等症, 重症の 3 型に分ち, 又治療効果の判定を著効 (3 日以内に重症々状好転), 有効 (4～5 日以内に好転), 無効並に疑問の 3 群に分けて治療成績を観察してみた。

#### 病型分類

軽症 (咽頭炎, 扁桃腺炎, 上気道炎, 急性中耳炎, 膿痂疹)

中等症 (急性気管支炎, 猩紅熱, 丹毒, 腎炎, 急性淋巴腺炎, 膿瘍)

重症 (毛細気管支炎, 肺炎, 関節リウマチス)

#### 血中並に臓器内含有量に就いて

日常の治療に最も使用される Procaine Pc Sol 並に油性 Pc 30 万単位注射後の血中濃度と, PcV Free acid 1 回 20 万単位毎 4 時間投与時のそれとを比較してみると, Sol と油性の中間を保つ成績が得られた。

次に家兎に就いての実験であるが, 胃, 十二指腸, 空腸, 盲腸, 大腸各部位を結紮して各部からの吸収を試みると, PcV Free acid は各部から何れもかなりよく吸収されることが証明された。

PcV Free acid と PcV Ca 塩の血中濃度を比較してみると後者の方の peak が高くなり, 有効濃度の持続時間も長く, 大腸からの吸収も良好のことが多かった。

又 Ratte に就いて行つた内服後の諸臓器内移行状況も Ca 塩の方が良好であつた。

Ratte の肺炎菌敗血症発症時に Pc VFree acid, Pyrimidine Pc を投与した際の諸臓器内への移行状況は健康時に比較して高く, 以上の成績は感染時に於て内服 Pc がよく作用する 1 つの根拠を提供してくれたことになるかと思う。

次に最近入手した 5 社からの PcV Free acid 並に Ca 塩の 1 回 40 万単位投与時に於ける 0.1 u/cc 並に 0.03 u/cc の持続時間は, 前者では略々同様であるが後者低濃度では Ca 塩の方が長くなり, Pyrimidine Pc, V-Bicillin 錠, Bicillin-V 散でもこれと略々同様の傾向になるようである。

以上の製品を 1 回 120 万単位投与した際には peak は 1.2～4.0 u/cc 間にあり, 10 時間目まで有効濃度の維持されることが大半であつた。

Pc V-Bicillin 錠の連続投与を行つると, 血中濃度の消長から見て蓄積作用が有り, Bicillin-V 散でも同様の傾向が得られる。

PcV 各種並に Pyrimidine Pc と Benecid の併用は peak を単独使用時より 2 倍以上に上昇させ有効濃度の持続時間も延長するところからみて, 間歇投与法並に重症型の治療には併用療法は好適な投与法になるかと思われる。

次にマウス対肺炎菌の敗血症を対照としての PcV Free acid, PcV Ca 塩, Pyrimidine Pc 1 回 1,000 u, 3 回連続投与 (計 3,000 u) と大量 1 回投与 (3,000 u) の治療実験を行つてみたところ, 何れの治療法によつても略々同様の治療効果が得られた。

#### 臨牀効果を中心として

本部に於て PcV Free acid が試作された頃から本年 5 月迄に治療した小児急性感染症 74 例に就いての治療効果は, 軽症 86%, 中等症 86.3%, 重症 55.5% の有効率であり, Pyrimidine Pc 散で治療して 85 例の治療効果は 80% で前者と略々同様の治療成績が得られたので私等は以上の治療経験から小児急性感染症治療に対する内服 Pc 投与法を試作してみた。

#### 小児急性感染症の内服 Pc 投与法私案

		1 回 量			
(年齢)	(軽症,	中等症)	(重	症)	
乳 児	10万単位	5～6時間 間 隔	20～30万 単 位	5～6時間 間 隔	
幼 児	20 "	"	30 "	"	"
学 童	20～30 "	"	40 "	"	"
		1 日 量			
		(軽症,	中等症)	(重	症)
乳 児	40～50万単位			80～150万単位	
幼 児	80～100 "			150 "	"
学 童	80～150 "			200 "	"

(使用日数)

軽症 1～3 日, 中等症 3～5 日, 重症 5～10 日。間歇投与法では 1 日 60～120 万単位 1 日 1～2 回, 重症型には Benecid 併用

以上の使用法で各種 Pc を使用しての小児急性感染症の治療成績は以下の如くであつた。

(治効率)

PcV Free acid	(67例)	76.0%
Pyrimidine Pc	(54例)	75.9%
PcVCa 塩	(53例)	83.0%
Bicillin V 散	(58例)	95.0%
間歇投与方法	(67例)	82.0%

年令別にみて治効率は重症型では年長児の方が良好であつた。

私等が内服 Pc によつて治療し得た小児急性感染症 458 例に就いての治癒率は 81.8% であり、以上の結果からみると内服 Pc は小児疾患の治療上優秀な治療剤という事になる訳であるが、急性呼吸器疾患にはウイルス性のものが多分に存在するので 100% の有効率を望むことは無理であると思う。

小児症例 458 例に就いての投与回数は約 1,500 回以上となるが、アナフィラキシー様重症副作用症状の出現を見た症例は 1 例もなく約 11% に消化器障害症状 (下痢, 食慾不振, 嘔吐, 悪気) を主として副作用の出現を見たが、何れも幼若児に多く又一時的な軽症型であつた。

以上、現在本邦に於て入取出来る内服 Pc を詳細に検討すれば各々の特徴が見られるが、使用量の如何に依つては (此の事に就いては既に述べているが) Pc 適応性小児急性感染症の治療を対照とした際には略々類似の治療効果を期待出来ると思う。

## 外科領域

### 1. 剤型と血中濃度

石山俊次・石山 功・隅田正一  
武田盛雄・水谷嘉夫

関東通信病院外科

PcV の錠剤と散剤, ビリミヂン PcG の錠剤と散剤, Bicillin G 及び V, PcG 錠など 12 種類の内服 Pc 製剤の血中濃度曲線は、かなりばらつきがある。一方 PcV 錠のとけ方がまちまちだつたので、崩壊度測定器を用い、人工胃液と人工腸液中での崩壊時間を測定した。人工胃液中では速いものは 30 秒で崩壊し、次いで 1 分台, 5 分台, 10 分台, 20 分台から 1 時間でも崩壊しないものまで非常に幅がある。今 12 種類の製剤を崩壊時間が 1 分以内のもの (卅), 30 分以内のもの (卅), 1 時間以上のもの (十) の 3 群に分けてまとめてみると、崩壊時間の早いもの程 peak が早く現われ、崩壊しにくいもの程遅い傾向がある。又 peak の高さも崩壊時間の速いもの程高いように思われる。次に剤型からみると散剤, 顆粒, 錠剤の 3 型の PcV について崩壊時間の早いものだけを

えらんで比較すると、散剤と顆粒が錠剤よりもすぐれている。

PcV 錠と PcV 散の比較をそれぞれ 40 万, 60 万, 80 万投与時の血中濃度 peak から見ると、Pc 錠の 0.74, 1.10, 1.45 u/cc に対して、Pc 剤では 1.45, 2.20, 2.55 u/cc でかなり高く、散剤が錠剤よりすぐれている。又 PcV の錠剤とそれをすりつぶして粉末状にして服用したときの比較では粉末の方がはるかに血中濃度高く、同一家兎について cross over しても確かである。Bicillin についても同じであつた。

以上を総合すると、内服ペニシリンでは一般に崩壊時間の早いものが速く、しかも高い濃度を示し、剤型では散剤と顆粒が錠剤よりもすぐれているといえる。但し以上の成績は昨年末のものであつたので、最近の製剤について崩壊時間を試験した成績では少数の例外を除いて大部分のものは 1 分内外で崩壊するので血中濃度も当時よりもよくなつていて考えられる。

PcV 錠と PcG 錠の血中濃度の比較を 60 万, 6 時間毎に継時投与した成績からみると両者は大体同様で著しい差はみられなかつた。

PcV 錠 60 万, 6 時間毎に継時投与したときの成績は、健康人では略一様の山をくりかえしており、蓄積はみられず又食事による影響は著明でなく、睡眠も影響はない。しかし虫垂切除をおこなつた患者では腰痛, 手術後数時間にわたつて著しく低下するがこれは腸管の麻痺のためであろう。又服用の度に嘔吐をくりかえした例では血中濃度は極めて低い。

通常抗生物質の抗菌力は試験管で行われているが、演者らは直接生体内での抗菌力を実験的に比較する方法を工夫して PcV の生体内抗菌力を PcG その他と比較した。実験は家兎を開腹、その肝, 胃, 大腸, 皮下組織中に、黄色ブドウ球菌 209 P 株の 24 時間ブイヨン培養液 0.3 cc を注入後、PcV 治療群, PcG 治療群, PcG, SM 併用群と全く治療しない対照群とに分ける。24 時間後再開腹、菌注入部位の肝, 胃, 大腸, 皮下組織の組織片をきりとり、生食水で十分に洗滌、乳鉢で Emulsion にし、適宜稀釈の上平板培地に混和培養し、その Colonie 数を計算する。今対照群の Colonie 数を 100 とした場合の PcV 群の Colonie 数は肝 8.8, 胃 11.1, 大腸 4.7, 皮下組織 27.1, PcG では 7.1, 11.4, 一, 14.6, PcG と SM 併用群では 5.3, 40.0, 1.0, 0.2 となる。これから細菌の減り方は Pc, SM 併用群が最も著明であり、次いで PcV と PcG とは略同等に著明な減少を示す。

PcV の臨床成績と副作用 : 外科外来患者の化膿性疾患に用いた成績は用量で異なる。40 万 1 日 4 回投与では著効例 (PcV のみで治癒したもの) 14.7% であり、Be-

necid を併用すると 28% に増し, PcV 60 万 1 日 4 回に増量すると 45.8% になった。又感染予防のために手術後に演者らは PcG 10~20 万朝夕 2 回筋注をおこなっているが, その創傷感染率は 1.07% であったのに, PcV 60 万 1 日 4 回にきりかえてみた成績では 3.84% となったが, 有意の差といえない。

以上の生体内抗菌力試験の成績及び治療及び予防の臨床成績からみて PcV は PcG と略同等の効力を有するといえる。

副作用としては軽度のショック症例 1 例と皮膚疹 3 例をみている。

## 2. 効 果

羽鳥俊郎・関根迪式・児島秀行

慶応義塾大学外科学教室

我々は結晶 Pc-V 遊離酸及び Ca を用い, 外科領域に於ける感染症及び術後感染防止に対する効果を検討し, 実験成績及び副作用の面からも考察を加えたいと思う。

### I. 外科的感染症に対する臨床的効果

a. 疾患: 主として軟部組織に於ける化膿症で, 大部分が外来患者である。

臨床効果の判定は 3 段階に分ち, Pc-V のみで治癒したものを著効 (⊕), 多少とも症状改善したものをまたは切開・排膿等の外科的処置を併用して改善したものを有効 (⊕), 症状不変或いは増悪したものを無効 (−) とした。

此等症例 139 例の臨床効果をみると, 著効 44 例 31.7%, 無効 37 例 26.6% で, 疾患よりみるとフルンケル, とくに鼻フルンケルには最も効果を認め, 膿瘍化しているものには無効或いは切開排膿等の外科的処置を要するものが多かった。極めて少数例ではあるが, 感染創・筋炎・熱傷による化膿創には無効である様に思われるが, Pc-V は一般軟部組織に於ける化膿症には有効であると考ええる。

### b. 遊離酸と Ca との比較

遊離酸では著効率は 40 万単位 (41%), 20 万単位 (28%), 60 万単位 (27%) の順であつた。60 万単位投与例に著効少く無効の多いことは, 8 時間間隔投与を行つたこと及び比較的程度の重いものに用いたためであろう。Ca では 20 万及び 30 万単位の低単位群より 40 万単位以上投与群が効果が勝るようである。

次に両製剤を比較すると著効及び無効率は共に遊離酸に多いが, 疾患に就いてみるとフルンケルに対しては Ca が明かに勝れ, フレグモーネ カルブンケルにも僅かに Ca がよい。疾患を対照とした場合 Ca 製剤がよいと考える。また血中濃度からみても Ca はピークも高く且つ

持続時間が長い。

### c. 使用地域別の効果比較

東京 2 カ所及び東京周辺の O, Y, K 市に於いて使用したが, Ca 剤に就いて地域別の比較をしてみると, 東京は最も無効率高く, O 市では無効例はない。

また同一投与法により Ca 及び遊離酸に就いて地域の比較を行うと, 両製剤ともに地方都市である O 市が 6 大都市の 1 つである Y 市より, Ca では著効例は少いが無効はなく, 遊離酸でも無効率低く著効率は高い。このことは起炎菌とくにブドウ球菌の Pc 感受性分布状態が関係しているのではないかと推察するが, 分離菌株数が少ないので今後の調査に俟ちたい。但し著効率に就いては, 無効率の様に地域による差を認めないが, 本剤の効果判定に際して地域差を考慮する必要があるであろう。

### d. 製剤会社別の比較

使用製剤会社及び症例数を示す。

そこで同一地域に於ける遊離酸の会社別比較を行つたところ, K 市に於いては各会社製品の著効率には大差はないが, 無効率に種々の差を認めた。

同一投与法で A 社と B 社の比較を行つたところ著効率は同率で無効率は 41% と 27% であつた。

### e. 起炎菌の Pc 感受性と臨床効果

本症例中分離し得たブドウ球菌 33 株に就いて Pc-G 及び V に対する感受性を測定したところ, V は G よりやや抗菌力が弱い, 1 u/cc を耐性の限界とすれば両者に対する感受性及び耐性株数は同数となつた。33 株中僅か 4 株が感受性株でその無効 2 例は注射による膿瘍形成及び瘻道である。耐性株は大部分が Pc-ase を産生し, その 3 例に著効を得て, その中 2 例は Pc-ase 産生株によるものである。外科的処置を必要としたものは 15 例, 無効 11 例であつた。Pc 耐性株の場合には, 無効例が多くなつているが, 感受性と効果とはすべて平行するとは限らず, 病巣の炎症状態にも影響されると考える。

### II. 術後感染防止に対する効果

ヘルニア・乳腺 甲状腺・その他を含めた無菌手術例と虫垂切除の準無菌手術及び脱疽足趾切断術等に術後感染防止の目的で使用した。開腹術を行つた者には術直後に結晶 Pc-G 30 万単位 1 回筋注し, 24 時間後より Pc-V を 5 日間投与した。

無菌手術には化膿例なく, 虫垂切除例に 1 例皮下硬結を来し, 脱疽では 1 例に化膿を認めた。

Pc-V による術後感染防止は系統的投与法に劣るであろうが, 後述する如く連続投与中可成りの高濃度を得ることもあるので, Pc-V を術後感染防止のために使用することは無意味ではないと考える。

### III. 血中濃度に及ぼす 2, 3 の影響に就て

a. 連続投与：前項に述べた如く、1回 20~30万単位投与例でも著効例がみられるが、Ca 剤に就いて連続投与中の血中濃度を測定したところ、30万単位4時間毎内服3日目では2例平均で1時間目 3.5 u/cc という高濃度を示し、60万単位では4 u/cc のピークを示した症例もあつた。勿論1回投与時と同様な血中濃度を示すものもあつて、経口投与には個体差が多いと思われる。

#### b. 胃切除術前後の血中濃度の比較

藤井氏及び柴田氏等は Pc-V は胃から相当量吸収されることを発表されている。また児島も胃切除術後では血中濃度が一般患者と比較して概して低いと報告したが、我々は胃切除術の術前及び術後2週間目に Pc-V 60万単位を投与して比較したところ、6例平均の血中濃度で、一般に術後では低く、とくに30分・1時間値では1例の垂全剔例を除き、他の5例は明らかに低く、2時間後では高低種々であつた。尚術後3年経過した患者で非常に高い濃度を示した例があつた。

術後2週間では幾分か胃腸管の機能減退もあるが、30分及び1時間値が低下していることは胃が吸収に際し一役演じていることを示している。

#### c. 肝障害例に就いて

黄疸及び BSP-test 45 分値 15% 以上の排泄遅延患者に就いて、Pc-V Ca 60万単位の血中濃度をみると、BSP 45分値 40% の患者では 3.1 u/cc のピークを示し、6時間迄も高濃度を持続した例がある。また BSP 正常者の平均濃度より低いものもある。

### IV. 実験成績

体重 15 kg の成熟犬に Pc-V Ca 15 万単位を投与して吸収及び排泄状況を調べた。

胃内・空腸内・ベネシッド併用胃内注入及び胃切除術施行 2~3 カ月後の胃内注入の4群に分ち、結晶 Pc-G 15万単位筋注と比較した。

各群に於ける門脈及び股動静脈の血中 Pc 濃度を示すと、筋注を除く各群では門脈が高く、胃切除群では濃度の著しく高い例と低い例の2群に分れた。

そこで門脈血中濃度により各群を比較すると、胃切除・筋注・ベネシッド併用・胃・空腸・胃切除の順となり、空腸内注入より胃内注入群の方が概して濃度高く、ベネシッド併用は3時間目、即ちベネシッド投与4時間後迄 1 u/cc 以上を保ち変動が少い。4時間以後になると急激に低下して来る。

次に6時間迄の胆汁及び尿中排泄量をみると、胃内注入群が排泄量最も多く、最も少ないのは胃切除群である。胃切除群で異常な血中高濃度を示した例は胆汁・尿中への排泄が悪いために高濃度を来したものと考えられる。空腸内注入群では1例を除き、すべて胆汁より尿中に多く排

泄されていて胃内注入時と逆であつた。ベネシッド併用群の尿中排泄は勿論抑制されるが、胆汁内排泄は胃内注入群に比しやや少ない程度であるが、門脈濃度が高いのに比例して胆汁内に多量に排泄されていないので、この点に就いては更に検討を要するものと思う。尚外胆汁瘻の患者に就いて Pc-V Ca 60万単位投与後の排泄を2回調べたが、何れも 0.1~2 u/cc で6時間排泄率は 0.01% で非常に低かつた。

### V. 副作用

a. 嘔吐・便性・排便回数は、投与終了後直ぐに平常に復した。

#### b. 糞便中細菌に及ぼす影響

健康成人6名に就いて糞便中細菌の消長を検索した。大腸菌属の変動は殆んどなく、*Candida* は5日以後に2例出現し、ブドウ球菌は消失2例・出現2例で、消失例は Pc 感受性株で、出現例中1例は耐性株であつた。腸球菌は出現不定であつた。

以上の成績よりみて Pc-V 内服では腸内細菌叢の変化は殆んどないと云つてよい。

c. 蕁麻疹：アレルギー反応として全身に反復する蕁麻疹が1例に発生した。

#### d. アナフィラキシー：

Pc-V Ca 及び遊離酸により夫々1例に Pc ショックを経験した。症例1は Ca によるもので、症例2は遊離酸によるものである。

症状として何れもショック症状・痙攣及び吸気性の呼吸困難を認め、酸素吸入・強心剤・昇圧剤・ウインタミン投与により救命し得た。従つて Pc-V 使用時にも注意が必要である。

〔質問〕 上田 泰（慈大上田内科）

Pc-V Ca 塩は水に難溶であるが、こういう製剤が何故胃から吸収されるか。

〔応答・質問〕 羽鳥俊郎（慶大外科）

犬に於ける実験では、Ca 15万単位を胃内注入後、門脈血中にすでに10分から1 u/cc 前後の Pc を証明している。何故かは不明であるが。

上田氏の手術術式を問う。

〔応答〕 上田 泰（慈大上田内科）

1) 胃除去は、胃を全剔し、食道下端と十二指腸とを吻合。

2) 胃・十二指腸除去は、胃も全剔し、十二指腸をトライツ氏の靱帯の下方約 30 cm の所で曠置し、食道下端と空腸上端とを吻合。

〔追加〕 羽鳥俊郎（慶大外科）

胃切除後2週間前後では胃腸管の消化、吸収機能は尚いくぶん低下しているの、我々は実験では2~3カ月

後を選んだ。臨床では術後2週間目では6例平均で、術後は術前より血中濃度が低い。しかし、胃切除術後3年経過した患者では非常に高い濃度を呈した。

〔追加〕 中川圭一（東大分院内科）

犬の実験で、経口 Pc は胃粘膜からもかなり吸収されるが、十二指腸以下での吸収のほうが速やかで吸収率もよい結果を得ている。また、胃切除患者（切除後そうとう期間のたつたもの）では高い血中濃度を得た。

## 産婦人科領域

### 効 果

水野重光・松田静治・於保英彦

順天堂大学産婦人科

Pc-V 投与後の血中濃度検査成績と産婦人科領域疾患に使用した臨床成績を報告する。殊に後者においては検出菌（主としてブドウ球菌）の感受性と有効率との関係に重点を置き観察した。

#### I. 実験方法

使用 Pc-V 剤は血中濃度試験には3社の遊離酸、1社の Ca 塩（デンマーク製）バイシリン V（散および錠）治療には遊離酸と Ca 塩である。

血中濃度は Pc-V を食間空腹時に内服させ、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後に採血し、黄色ブドウ球菌 209 P を試験菌として、重層法により測定した。臨床例の選択に際しては、既に他の化学療法を行つてあるものは除外した。

#### II. 血中濃度についての実験成績

##### 1. Pc-V 遊離酸 40 万単位 1 回投与後の血中濃度

A, B, C 3 社の製剤を比較したが、孰れも 1~2 時間で最高血中濃度に達し、最高値は 1 時間 0.52~0.78 u/cc, 2 時間 0.65~0.88 u/cc である。0.1 u/cc 以上の有効濃度持続時間は 4~6 時間まで認められる。

##### 2. Pc-V Ca 塩 30 万単位 1 回投与後の血中濃度

30 分後に 0.24~0.76 u/cc となり、1 時間で大体最高となり 2 時間に及ぶ。Peak は 0.56~0.84 u/cc, 平均 0.62 u/cc である。有効濃度持続時間は 6 時間で、6 時間後に平均 0.15 u/cc 証明された。

##### 3. Pc-V 60 万単位 1 回投与後の血中濃度の比較

Pc-V Ca 塩、遊離酸、バイシリン V について検査した結果、バイシリン V 散は 1 時間後に 0.19~1.58 u/cc (3 例平均 0.82 u/cc), 2 時間後には最高となり (平均 1.87 u/cc), peak は最も高く、2 u/cc 以上に達するものもある (0.99~3.00 u/cc)。1 時間後の平均血中濃度では Ca 塩が最も高く (0.89 u/cc), 2 時間値はこれと殆んど同じ値を保ち、以後漸減する。バイシリン V 錠は他のものよりも遅れて 4 時間後に最高濃度 (0.42 u/cc) に達し、6

時間後にも殆んどこれと変わらない濃度 (0.39 u/cc) を保持し、いわゆる遷延効果を示し、散剤とは著しい相違を認める。遊離酸では 40 万単位 1 回投与時と殆んど変わらない。

#### 4. Pc-V 投与後の臍帯血中濃度

産婦に Ca 塩 30 万単位 1 回投与後 30 分で臍帯血中に証明され (0.03~0.04 u/cc), 時間の経過と共に漸次増量している。母体血との関係を観た 3 例においては 30 分後臍帯血の 0.04 u/cc に対し母体血 0.30 u/cc, 1 時間後 0.15 u/cc に対し 0.93 u/cc, 2 時間後 0.21 u/cc に対し 0.77 u/cc となつていたので、臍帯血中には母体血の 1/4~1/7 の濃度が認められることになる。なお羊水中の濃度は Ca 塩 30 万単位、遊離酸 20 万、40 万単位投与後 30 分、40 分、1 時間、1 時間半の 6 例とも移行が認められなかつたが、1 時間半までの観察であるから結論は避けたい。

### III. 臨床実験成績

#### 1. ブドウ球菌性膀胱炎

13 例に使用したが、検出菌は黄色ブドウ球菌 5 例、白色ブドウ球菌 8 例である。投与量は 1 日 80~120 万単位、投与日数は 2~5 日で有効 12 例、無効 1 例という好成績を得た。検出ブドウ球菌は無効例 (10 u/cc) を除けば他は総て Pc 感受性を示し、120 万~360 万単位投与後に培養上菌の消失を認めた。

#### 2. 骨盤内感染症

子宮内膜炎、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎、産褥子宮内伝染、計 15 例に対し、1 日 120~180 万単位投与した。子宮内膜炎の 2 例および付属器炎の 3 例は白色ブドウ球菌、産褥子宮内伝染に各 1 例ずつ白色ブドウ球菌および溶血性レンサ球菌を検出したが、ブドウ球菌のうち白色ブドウ球菌 1 例が Pc 耐性であり他は総て感受性菌であつた。8 例有効、7 例無効であつたが、無効例中には Pc 耐性ブドウ球菌検出例 (子宮内膜炎) と Pc 感受性ブドウ球菌検出例 (産褥子宮内伝染) 各 1 例が含まれている。

#### 3. その他の感染症

産褥乳腺炎、妊娠後半期人工中絶のためのブジー挿入後発熱例、バルトリン氏腺炎、外陰および新生児に生じた癩、計 14 例に 1 日量 120 万~180 万単位、投与日数は 9 日の 1 例を除き 2~5 日、総量 240~600 万単位 (他に 900 万単位、1,080 万単位使用例あり) 使用した。産褥乳腺炎 3 例中 2 例は無効であつたが、これは膿瘍を形成した乳腺炎で Pc 耐性ブドウ球菌によるものである。バルトリン氏腺炎は 3 例孰れも無効、外陰および新生児に生じた癩は有効、無効各 2 例であるが、癩より黄色ブドウ球菌の検出された 3 例中無効の 2 例は Pc 耐性菌であり、有効の 1 例は感受性菌であつた。

#### 4. 治療成績の総括

以上の治療成績を総括すると、ブドウ球菌性膀胱炎では 92.3% (13 例中 12 例) が有効、骨盤内感染症では非妊婦 66.6%、妊・褥婦 53.8% の有効率を示し、産褥乳腺炎では 33.3% (3 例中 1 例)、その他の感染症では 28.6% (7 例中 2 例) が有効であった。結局総計 42 例の使用成績は有効 61.9%、無効 38.1% となる。有熱患者 22 例中 12 例が Pc-V 投与後解熱したが、投与後解熱までの日数は 1 日 2 例、2 日 7 例、3 日 2 例、5 日 1 例で大部分は 1~3 日で解熱している。結局有熱例中約 45% は Pc-V を使用しても解熱しなかつたわけである。

#### 5. 検出ブドウ球菌の Pc 感受性と治療成績

吾領域よりの検出ブドウ球菌の Pc 感受性株は非常に多く、76.9% に達したが、これは膀胱炎例の株が比較的多数を占めているからで、このように感受性株が多かつたため、治療成績の有効率も 73.1% におよび、起因菌中感受性株の占める率と治療による有効率とはほぼ一致している。起因菌がブドウ球菌耐性株が主となつている産褥乳腺炎例 (当教室側においては 21 例中 85.7% が耐性株によるものである) が多ければ有効率が低下するのは当然である。

#### 6. Pc-V 経口投与による *Candida* 出現状況

1 回 30~40 万単位ずつ 4~6 時間毎に Pc-V 遊離酸および同 Ca 塩を経口投与し、口腔、直腸、および膣への *Candida* 出現状況を Sabouraud 培地を使用し観察した結果、240~840 万単位投与後 12 例中直腸に 5 例、口腔に 3 例、膣に 1 例出現を認めた。出現までの最小投与量は 240 万単位であり、直腸に最も出現し易い傾向を示した。さらに新生児に 1 日 10~20 万単位ずつ投与した 7 例中 1 例において 50 万単位服用後に直腸に *Candida* の出現を認めたが、新生児には抗生物質を投与しなくても口腔や直腸にしばしば *Candida* が出現するものであるから、Pc-V 投与後にこの程度に出現しても全く意味がない。

#### 7. 副作用

Pc-V 投与後の副作用を観察した。総使用例 49 例 (Pc テストは総て陰性) 中 Ca 塩投与の 6 例 (12.2%) に副作用を認めた。遊離酸投与例にはこれを欠く。悪心、心窩部痛、下腹痛、下痢等の胃腸障害による症状を起したものが 3 例あり、うち 2 例は服用を中止した。アレルギー症状を起したものは 3 例 (蕁麻疹) あり、うち 2 例は投与を中止した。

副作用発現までの時間並びに投与量は胃腸症状は 12 時間後 (120 万単位)、40 時間後 (300 万単位) 各 1 例、アレルギー症状は 6 時間後 (90 万単位)、8 時間後 (60

万単位)、1 日後 (150 万単位) 各 1 例で、Pc-V 内服の場合には一般に副作用の発現は遅い。

#### 結 語

1) Pc-V 遊離酸、同 Ca 塩、バイシリン V 散経口投与後の血中濃度は 1~2 時間で最高値に達し、Ca 塩およびバイシリン散においては peak は甚だ高い。これら Pc-V 血中有効量持続時間は 4~6 時間である。これに対しバイシリン V 錠においては効果発現の遷延を認める。

2) 産婦に Pc-V 投与後臍帯血への出現はすでに 30 分に証明され、時間の経過と共に漸増 (2 時間後までの観察) する。なお臍帯血中には母体血の 1/4~1/7 の濃度が認められる。

3) 臨床例における治療効果は、ブドウ球菌性膀胱炎は 92.3%、骨盤内感染症は非妊婦 66.6%、妊・褥婦 53.8%、産褥乳腺炎 33.3%、表在性感染症 28.6% で、総計 42 例における有効率は 61.9% であり、ブドウ球菌の検出された 26 例における Pc 感受性菌の存在率は 76.9%、有効率は 73.1% で、両者はほぼ一致する。従つて Pc-V 使用に際して上記各疾患における Pc 感受性株の分布状況は或る程度適応の参考となるものと考えられる。

4) Pc-V 経口投与に伴う *Candida* の出現は顕著ではないが、糞便内には口腔および膣に比し多い傾向が認められる。

5) 副作用は 12.2% に認められ、主なものは胃腸症状と蕁麻疹であつたが、Pc-V 経口投与ではその発現は遅い。Pc-V による副作用は重篤なものは甚だ少ないが、治療の中止の止むなきに至つたものもあるので、使用前の過敏テスト並びに治療開始後の症状発現、経過に関しては充分な注意の下に監視を要するものとする。

#### 皮膚泌尿器科領域

#### 治療成績と感作実験

中平正美・松山隆三・川住昭夫  
徳田安章・増田幸子・山田佳也  
信州大学医学部皮膚泌尿器科教室

(主任： 谷奥教授)

#### I. 治療成績

##### 1. 皮膚科領域

化膿性皮膚瘡 31 例について Pc-V 酸、Pc-V、Ca 塩を与えて、その効果について調査した。投与方法は、小児は 60~90 万単位、大人は 90~120 万単位を 1 日量として、2~3 回分服せしめた。

急性淋巴節炎 6 例に対しては全例著効を示し、癰、癰腫症、癰等 17 例に対しては極めて有効であつたものは 9 例で、急速に疼痛、腫脹、発赤が軽減消退した。治療までに 5 日以上を要したものは、この疾患が排膿すると

自然に治癒に赴く場合が多い性質上、特に有効であつたとは認めがたいが、症状の軽減には役立つ。無効は3例に認められた。丹毒の1例は治癒までに7日を要し、著効とは言いがたい。熱傷及び皮膚炎の2次感染計7例に対しては概ね有効であつた。

原因菌は混合感染のない癰、癰について調査し、黄色葡萄球菌16例、白色葡萄球菌1例であつた。

## 2. 泌尿器科領域

淋菌性尿道炎 34 例、淋菌性頸管炎 73 例、膀胱炎 19 例、腎盂炎 2 例、計 128 例について調査した。

### (1) Pc-V 酸治療成績

淋菌性尿道炎 14 例、淋菌性頸管炎 11 例、計 25 例。1 日 1 回投与群 2 例 (第 1 日 80 万、第 2 日以降 60 万単位) は 2~3 日で治癒した。1 日 3 回投与群では第 1 日 120 万、第 2 日以降 60 万単位投与のもの 10 例、1 日 120 万単位宛投与のもの 8 例、1 日 180 万単位宛投与のもの 5 例で、成績は表のごとくである。1~2 日で治癒した著効例は 118 例で 72% である。全例 3 日以内に治癒した。1 日量が高単位になるに従つて成績もよかつた。

### (2) Pc-V·Ca 塩治療成績

淋菌性尿道炎 10 例、淋菌性頸管炎 26 例、計 36 例。1 日 1 回投与群 9 例 (第 1 日 90 万単位、第 2 日以降 60 万単位投与する方法と連日 90 万単位投与する方法の 2 法を行つた) は 1~4 日で治癒し、1~2 日で治癒したものは 6 例で 66.7% に当る。1 日 3 回投与群では第 1 日 90 万、第 2 日以降 60 万単位投与のもの 10 例、1 日 180 万投与のもの 6 例、1 日 270 万投与のもの 1 例、計 17 例である。成績は、1~2 日で治癒したものは 14 例で 82.3% であつた。180 万、3 回、270 万、3 回分割投与のものはすべて 1 日で菌消失を見た。1 日 120 万単位、4 回分割投与群 10 例中 1~2 日で菌消失したものは 7 例、70% であつた。

### (3) バイシリン V

淋菌性頸管炎 35 例、淋菌性尿道炎 4 例、葡萄球菌性膀胱炎 3 例、雑球菌性(双球菌、小球菌等)膀胱炎 2 例、計 44 例に使用した。1 日 1 回投与群 (60 万単位及び 100 万単位) 5 例は全例 1~2 日で菌消失を見た。1 日 2 回投与群 (1 回 100 万単位) 7 例は 5 例が 1~2 日で菌が消失した。他の 2 例は 3 日以後経過を追求できなかつた。1 回 60 万単位 1 日 3 回投与群 14 例は 13 例に 1~2 日で菌の消失を見、内 10 例は 1 日で菌が消失した。1 例は 5 日服用後も菌の消失を見なかつた。40 万単位 3 回投与のもの 3 例中 2 例は 1 日で菌の消失を見たが、雑球菌性膀胱炎の 1 例は 3 日を要した。更に 1 回投与量を下げて 20 万単位 1 日 3 回投与にして見たが 1 例のみではあるが 1 日で菌は消失した。1 回 40 万単位及び 60 万

単位、1 日 4 回投与群では 14 例中 13 例が 1~2 日で菌は消失した。1 例はそれ以後追求できなかつた。

### (4) ビリミジン Pc-G

淋菌性尿道炎 6 例、淋菌性頸管炎 1 例、葡萄球菌性膀胱炎 6 例、雑球菌、変形菌による慢性腎盂炎 2 例、計 15 例に用いた。1 回量 40 万単位、1 日 3 回、即ち 1 日量 120 万単位、投与群では 5 例全例 1~2 日で治癒、同様の方法で 180 万単位投与群では 6 例全例 1 日で菌が消失した。更に少量の 1 日 60 万単位 3 回分服でも 2 例全例が 1 日で菌が消失した。慢性腎盂炎 2 例中雑球菌、変形菌の混合感染例は 180 万、3 回分服投与で 2 日後球菌のみは消失した。変形菌のみによる 1 例は無効であつた。

### (5) 大腸菌性膀胱炎に対する効果

大腸菌性疾患に対しては効果のないことをたしかめるために投与した所、意外にも著効を呈したので、経口 Pc、4 種を与えて、大腸菌性膀胱炎に対する効果を検討した。Pc-V 酸、Pc-V、Ca 塩、バイシリン-V、ビリミジン Pc-G を各 2 例に投与し、バイシリン-V の 1 例に 60 万単位、4 回、1 日量 240 万単位を与えたものを除く、7 例はすべて 60 万単位 3 回、1 日 180 万単位を与えた。8 例中 6 例は 1 日で、2 例は 2 日で菌は消失し治癒した。治癒までに 2 日を要したものでも第 2 日目は尿はほとんど清澄となり、症状も消退した。この事実は Pc の抗菌スペクトルから考えて興味深い。そこで普通大腸菌に対する経口 Pc 4 種の抗菌力を Pc-G·K 塩と比較して試験管内においてしらべると、Pc-G·K、Pc-V 酸、ビリミジン Pc-G の各々において 50 u/cc 以上で菌の発育を阻止した。しかし 100 u/cc、50 u/cc では静菌的であつた。変形菌に対してはこの程度の濃度では抗菌力を示さなかつた。

### (6) 副作用

Pc-V 酸において 3 例、バイシリン-V において 2 例を経験した。Pc-V 酸の 1 例は 60 万単位服用後、発熱、丘疹状発疹、四肢のしびれ感を訴え、他の 4 例はいずれも胃腸障害で、悪心は 4 例全例に、食思不振は 2 例において見られた。

### 治療成績総括

#### 1. 使用症例

皮膚科疾患 31 例、泌尿器科疾患 (頸管炎を含む) 128 例、他に副作用のため治療を中止して経過を観察できなかったもの 5 例、計 164 例である。

2. 皮膚科疾患は化膿性皮膚症 31 例に試用した。使用した Pc は Pc-V 酸、Pc-V·Ca 塩である。1 日量 (3 回分服) 60 万~120 万単位を与えて 4 日以内に治効を示したものの 31 例中 19 例 (61.3%) で、無効は 3 例に認められたが、癰、癰等で 5 日以上与えて治癒したものは

これらの疾患は排膿すれば自然に治癒する性質上無効に入れても差支ないと考え、これを加えると8例(22.2%)で、有効率は77.8%である。しかし前記5例においても発赤、疼痛、腫脹に対してはある程度の効果を示したので、これも有効であるとする有効率は90.3%となる。原因菌は癰、癰について調査したが、黄色葡萄球菌16例、白色葡萄球菌1例であった。

3. 泌尿器科疾患は淋菌性尿道炎34例、淋菌性頸管炎73例、膀胱炎19例、腎盂炎2例、計128例で、これに使用したPcは、Pc-V酸27例、Pc-V·Ca塩38例、パイシリン-V46例、ピリミジンPc-G17例であった。1日量60~240万単位で1日で菌消失を見たものは64例(50%)で、2日間、投与量120万~360万単位で治癒したものは42例(32.8%)、以上2日以内で治癒した著効例は106/128例で82.8%であった。経過を2日以上追及できなかつた3例を除き、無効は125例中2例(1.6%)で、有効率は98.4%であった。

#### 4. 用量、用法、適応症

投与量は1日100万単位ないし180万単位がよい。この量で1~2日で菌の消失した著効例は89例中77例(86.5%)で、90万単位以下の投与量の25例中18例(72.0%)、200万単位以上の投与量の13例中11例(84.6%)に比しすぐれている。

以上、投与量を100万~180万単位とすると、どうしてもこれを1回ないし2回に投与することはやや多量にすぎると、治療成績の上から見ても投与回数は1日3~4回分服投与がよいと考える。因みに1日3回投与では120万単位1日量の場合著効率36例中27例(75.0%)、180万単位1日量の場合著効率39例中38例(97.4%)、平均86.7%の著効率である。

過応症としては淋菌性、葡萄球菌性、雑球菌性の尿路及び頸管症患に見るべき効果を示し、殊に大腸菌性膀胱炎に著効を示したことは、Pcの抗菌スペクトルからしても従来の過応症から考えても極めて興味深い。これはPcの作用機序によるほかに1cc当り60単位ないし600単位にも達する。しかも1~8時間にわたって経続する尿中濃度も与つて力あるものとする。

#### 5. 副作用

副作用は164例中5例(3.0%)に見られた。主として胃腸障害であるが、1例のアレルギー性発疹を見た。

## II. 感作に関する実験

### 1. 赤血球への附着率

クエン酸ソーダが採血により赤血球を分離後、生理食塩水で3回洗い、この赤血球2に対し約5u/ccPc生理食塩水溶液3を混和し、15分毎に振盪しつつ1時間37°C 孵卵器に保つて後、遠心し上清のPc濃度の減少率

をもつてPcの赤血球への附着率とした。

Pc-G·K塩の附着率37.80%に比し、Pc-V酸(ニューシリン、明乳、レゾルモールの3種平均)23.33%、Pc-V·Ca塩24.42%、パイシリンV26.31%、ピリミジンPc-G35.46%で、いずれも低い値を示した。

2. Pc-アレルギー患者血清における赤血球凝集反応(ガラス板法)

(a) Pc疹患者血清に対するPc-G、Pc-V酸、Pc-V·Ca塩をもつて感作した赤血球による反応の比較

この実験では3表の間に殆んど差を認めなかつた。V酸の凝集価が低い様であるが、Titerには有意の差はない。第3の久根下例はPc-V酸60万単位服用後、発熱、四肢のしびれ感、丘疹状発疹等のアレルギー性症状を呈した患者である。

(b) Pc-Gと経口Pc4種との比較

Pc-G、Pc-V酸、Pc-V·Ca塩は全く同様な価を示したが、Pc疹血清でパイシリンV、ピリミジンPc-Gの値が低かつた。しかしショック型血清ではパイシリンVも前3者と同様の価を示し、ピリミジンPc-Gのみはやや低い様であった。

(c) Pc-V頻回使用者血清の赤血球凝集反応(ガラス板法)

2倍稀釈血清において0+~1+程度の凝集が認められた。この結果より感作されたかどうかを論ずることは例数も少く危険であるので更に症例を重ねて報告したい。

### 3. 家兎感作実験

#### 実験方法

2~2.5kgの家兎に朝夕2回、Pc-V酸25万単位宛、1日計50万単位を5~7日間連続経口投与し、32~35日後成績を判定した。感作の有無の判定は腹面皮内に、0.1ccに、各々Pc-V酸約8,000u、6,000u、4,000u、2,000uを含む様にして注射し、Pc-G·K塩を同様濃度にとつて対照とした。1.0%トリパン青液10ccを静注して、15分後、上記皮内注射部局所の血管透過性をもつて判定した。

成績は、クロトン油皮膚炎を起した家兎、無処置の家兎について比較し、対照としてPc-V酸を内服せしめないクロトン油皮膚炎家兎、無処置家兎をとつた。結果はどの群もすべて陰性であつた。本来のPcについての感作の実験は1956年札幌におけるアレルギー学会のシンポジウムにおいて谷奥教授より発表されているが、これと比較して頂きたい。本実験では感作の状態は見られなかつた。

これらの3群の家兎について赤血球凝集反応を検査したが、ほとんど差異を認めなかつた。

またこれらの家兎についてPc-V酸投与前及び投与よ

り 32~35 日後に採血して、その血清につき赤血球凝集反応を検査したが、差異は認められなかつた。

4. ま と め

経口 Pc はいずれも赤血球を附着する率が Pc-G に比し、少いのでアレルギー性反応は生体に対し、Pc-G よりも少いのではないかと考えられる。また Pc アレルギー患者血清に対しては同属反応が見られ、程度はやや少いが赤血球凝集反応が陽性に出る。

家兎に経口 Pc を与えての感作実験では、感作された状態は見られなかつた。

しかしながらこの問題については、経口 Pc の服用が盛んに行われる様になつて後、更に多数の例について調査を進めて検査し、結論が出さるべきものとする。

司 会 者 の 発 言

島 田 信 勝

慶大医学部外科学教室

本日の経口 Pc のシンポジウムに参加せられた方々並びに経口 Pc について今回出題された方々に、予め調査事項をお問い合わせ致したところ、御多忙中にもかかわらず多数御解答をいただいたので、この席をかり御芳名を列記して厚く御礼申し上げる。これらを集計致したところ、一応の成績が出ておるのでその概要を申し上げて司会者の言葉に代えさせていただく(表 1)。

表 1 資料提供病院及び教室

愛知県立中村病院	国立相模原病院
北大鳥居内科	昭大小児科
慈大上田内科	東大分院内科
順大産婦人科	同 小児科
関東通信病院外科	東大美甘内科
同 耳鼻科	慶大外科
国立病院共同研究班	信大皮膚泌尿器科

勿論色々な問題があるが、ここには 2, 3 の事項をとあげて述べることにする。

先ず臨床効果であるが、集つた使用症例は1,484例で、これを各科領域別に分類してその有効率を示すと、治療効果は 1,330 例中有効 1,085 例 (81.6%) で、領域別には皮膚泌尿器科、淋疾治療が 90% 以上の有効率を示し、内科・小児科がこれに次ぎ、耳鼻科・産婦人科・外科は稍々劣るようである。なお梅毒治療に有効例はなかつた。以上の有効率は感染起炎菌の相異によるもので、勿論絶対的なものとは考えられない。各科別の詳細については夫々お話があつたので省略する。ともかく本表の有効率をそのまま受け取るわけにはゆかないが、全般的にみて相当の治療効果を期待出来るものと考えてよいと思う。感染予防についてみると、外科手術後感染予防と

しては 虫垂切除・乳腺及びヘルニア等の術後に使用され、又内科・小児科方面では使用対象が明かでないが、主に気道感染の合併症予防に使用されていると思うが、予防全症例 154 例中無効は 7 例(4.5%) で予期以上の効果を示しているように思われる(表 2)。

表 2 効 果

領 域 別	有効(%)	無効(%)	不明(%)	計	
治	内 科 { 202 (83.1)	25 (10.3)	16 (6.6)	243	
	外 科 { 157 (74.8)	51 (24.3)	2 (0.9)	210	
	小 児 科 { 481 (83.6)	47 (8.2)	47 (8.2)	575	
	産 婦 人 科 { 23 (74.2)	7 (22.6)	1 (3.2)	31	
	耳 鼻 科 { 58 (75.3)	19 (24.7)	0 (0)	77	
	皮 泌 科 { 44 (97.8)	1 (2.2)	0 (0)	45	
	療	淋 疾 治 療 { 120 (92.3)	7 (5.4)	3 (2.3)	130
		梅 毒 治 療 { 0 (0)	13 (68.4)	6 (31.6)	19
		計 { 1085 (81.6)	170 (12.8)	75 (5.6)	1330
	予 防	外科手術後 { 111 (96.5)	4 (3.5)	0 (0)	115
内・小児科 { 35 (89.3)		3 (7.7)	1 (2.6)	39	
計 { 146 (94.8)		7 (4.5)	1 (0.7)	154	
総 計	{ 1231 (83.0)	177 (11.9)	76 (5.1)	1484	

次は投与方法であるが、実は投与方法別にみた効果の集計が出来なかつたので、ここでは単に使用状態のみにふれることにする。表示の如く投与方法は色々であるが、要するに各科領域別に、又各病院において色々投与方法が工夫され、且つ種々効果の比較が行われていることは只今までのお話でよくおわかりと思う。各科別にみると内科では40万1日4回、30万1日4回、20万1日4回が多く用いられ、外科では40万1日4回、60万1日3~4回、30万1日4回というように内科よりも使用量が多少多い傾向がある。小児科においては40万以下の分割投与と60万以上の大量間歇投与が多く行われておる。産婦人科では30万1日5~6回が最も多く、耳鼻科のものは使用法の不明なものが多かつたため傾向が明かでない。淋疾治療を含む皮膚泌尿器科では30~60万1日3回投与と60万以上の大量間歇投与方法が多く採用されておる。梅毒治療には90万以上の大量分割投与が行われているが、何れも有効ではなかつた(表 3)。

1 回投与量別にみると、多少保険診療の基準に左右されているところもあると思うが、40万単位使用例が16.3%、20万単位使用例が17.0%で稍々多い傾向があるが、各単位とも平均して用いられておる。恐らく投与方法の検

表3 投与方法(1)

1 回 投与量	1 日 投回数	内	外	小	産	耳	皮	梅	計
10万	1~6	8	0	61	0	2	0	0	71
10~40万	1~6	0	1	296	0	0	0	0	297
20万	3	26	4	72	0	0	3	0	105
"	4	32	21	52	3	0	0	0	108
"	5~6	5	1	0	4	4	0	0	14
30万	2	4	0	0	0	0	0	0	4
"	3	6	2	12	2	0	24	0	46
"	4	45	31	5	7	2	0	0	90
"	5~6	0	2	0	13	0	0	0	15
40万	2	0	0	0	0	0	7	0	7
"	3	6	6	5	0	0	27	0	44
"	4	46	56	49	1	0	1	0	153
"	5~6	13	0	0	0	0	0	0	13
50万	4	4	0	0	0	0	0	0	4
60万	3	6	37	0	0	1	11	0	55
"	4	13	69	0	0	0	2	0	84
"	5	1	26	0	0	0	1	3	31
"	6	10	0	0	0	0	0	0	10
60万以上	1~2	0	0	41	0	0	99	0	140
90万以上	3~4	15	9	0	0	1	0	16	41
計		240	265	593	30	10	175	19	1332

討を目的としたことがこのような結果を生じたものと思う。1日投与回数では1日4回投与が圧倒的に多くなつておる。投与方法は勿論各症例について夫々検討され決定すべきものであるが、これらの集計からみると、成人では40万単位1日4回投与方法が最も普遍的に用いられているようである(表4)。

表4 投与方法(2)

1 回投与量	例数	%	1 日投回数	例数	%
10万	71	5.3	1~2×	151	11.3
20万	227	17.0	3×	263	19.9
30万	155	11.6	4×	465	34.9
40万	217	16.3	5~6×	83	6.2
60万	180	13.5	その他(1~6×)	368	27.6
60万以上	181	13.6			
その他(10~50万)	301	22.6			

**副作用** 観察の対象となつた症例は1,237例で、その中110例(8.9%)には何等かの副作用が発現し、11例(0.9%)は投与中止を余儀なくされておる。副作用の発現頻度を製剤別にみると、Pc-V-Ca、Pc-V、バイシリンV(Bc-V)、ピリミジンベニシリン(ピリベニ)等には10%以下の副作用が認められているようであるが、Pc-V-K、Pc-V+Bc-Gでは使用例が少いためか、現在のところ判然とした副作用例があげられていない。不詳欄は主としてPc-V、Pc-V-Caであるが、その分離が明かでないもので、この中特に便性変化を追求したものがあつたので、その副作用頻度は25.6%と高くなつておる。この表から考按すると、胃腸症状としては5~6%、更に

詳細に便性変化を検討すると、約20%には多少の変化があるのではないと思われる。アレルギー乃至アナフィラキシー様症状は1~3%の割合に発現しているようであるが、Pc-V-Caに3.2%と発現頻度の高かつたことは、偶然のものかどうかはわからないが、今後検討を要する問題と思う(表5)。

表5 副作用(1)

使用製剤	観察 例数	胃腸 症状	アレル ギー及 アナフ イラキ シー	その他	副作用 総数	中止 例数
Pc-V	342	22 (6.4)	3 (0.9)	0 (0)	25 (7.3)	1 (0.3)
Pc-V-Ca	158	10 (6.3)	5 (3.2)	0 (0)	15 (9.5)	4 (2.5)
Pc-V-K	35	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bc-V	107	6 (5.6)	1 (0.9)	0 (0)	7 (6.5)	3 (2.8)
Pc-V+Bc-G	85	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ピリベニ	354	16 (4.5)	6 (1.7)	1 (0.3)	23 (6.5)	0 (0)
不詳	156	36 (23.1)	3 (1.9)	1 (0.6)	40 (25.6)	3 (1.9)
計	1237	90 (7.3)	18 (1.5)	2 (0.2)	110 (8.9)	11 (0.9)

( )内%

副作用症状として現われる変化度数を別記すると、最も多いのは便性変化で64例であり、大部分が軟便乃至下痢として現われておる。何れも軽症で投与中止例はないようであるが、長期間連続投与を行う場合注意する必要がある。次いで食思不振23例、嘔吐14例、悪心7例でこのため投与を中止した症例もある。又アレルギー変化を思わせる蕁麻疹様発疹7例と、アナフィラキシーショック4例がある。ショックによる死亡例はないが勿論何れも投与は中止されている。一方注射による過敏症患者に投与して、何等の異常を示さなかつた症例も2,3あつた。その他関節痛、発熱、しびれ感、全身倦怠、掻痒感が各2例、下腹部痛、胃部膨満感、胸やけ、顔面潮紅、頭痛、呼吸困難、心悸亢進、驚口瘡が各1例である。何れにしてもアレルギー乃至アナフィラキシー症状の発現のあることは、経口Pcによつてもベニシリン・ショックを起す危険あるものとして充分注意する必要がある(表6)。

表6 副作用(2)

副作用症状発現度数

便性変化	64例
食思不振	23例
嘔吐	14例
悪心	7例
蕁麻疹様発疹	7例

アナフィラキシー ショック 4例  
 関節痛・発熱・しびれ感・全身倦怠・掻痒感 各2例  
 下腹痛・胃部膨満感・胸やけ・顔面潮紅・頭痛・呼吸困難・心悸亢進・驚口瘡 各1例

次は血中濃度であるが、経口 Pc の血中濃度がその時の条件、個人差により相当の変化のあることは周知のことである。そして血中濃度の概要を知るために多くの症例の集計でその傾向をみることは意義があると考え。今回集めた各製剤の血中濃度中、ここでは比較的症例の多いものを選んで比較した成績を申し上げる。

先ず Pc-V 遊離酸であるが、20万から 120 万単位の

投与例中、例数の多い40万、60万単位投与例を中心にみると、大体1時間30分前後で最高の濃度に達し、約4時間の間 0.1 u/cc の値が維持されるようである。

最高血中濃度の平均値は40万単位で 0.69 u/cc、60万単位で 0.81 u/cc である。

Pc-V-Ca 塩について例数の多い 30 万、40万、60万単位投与例をみると、1 時間乃至1時間 30 分で最高血中濃度に達し、そのピークの平均値は 30 万 0.72 u/cc、40 万 0.75 u/cc、60 万 1.23 u/cc で、夫々 190分、212 分、318 分の間 0.1 u/cc 以上を持続しておる。

表 7 血 中 濃 度 (1)

製 剤 名	使用量	例 数	ピークに達する時間(分)	各例におけるピーク濃度(u/cc)	0.1 u/cc 以上の持続時間(分)
			最長-最短-平均	最高-最低-平均	最長-最短-平均
ペニシリンV遊離酸	20万	6	120— 60— 60	0.99—0.32—0.40	180— 120— 180
	30万	2	180— 180— 180	0.45—0.275—0.368	180— 180— 180
	40万	91	360— 30— 99	1.8 —0.12—0.69	360— 60— 224
	50万	3	180— 30— 90	0.84—0.67—0.74	180— 120— 160
	60万	39	240— 30— 116	2.26—0.16—0.81	480— 60— 256
	120万	2	60— 60— 60	4.0 —2.5 —3.12	420— 300— 360
ペニシリンVCa塩	30万	38	360— 60— 69	2.33—0.24—0.72	360— 60— 190
	40万	31	180— 60— 82	1.9 —0.16—0.75	360— 120— 212
	60万	23	180— 30— 97	2.82—0.41—1.23	480— 120— 318
	90万	2	60— 30— 45	2.2 —2.08—2.14	360— 360— 360
	120万	4	180— 60— 90	4.0 —1.7 —2.85	420— 300— 360
ピリミヂン ペニシリン	20万	14	120— 30— 56	0.82—0.078—0.24	180— 40— 108
	30万	16	360— 60— 115	1.39—0.07—0.44	360— 0— 188
	40万	19	300— 30— 103	1.6 —0.16—0.62	360— 60— 179
	60万	7	240— 60— 94	1.55—0.25—0.87	480— 120— 340
バイシリンV	40万	21	420— 30— 127	1.9—0.026—0.74	540— 180— 269
	60万	15	180— 60— 98	2.0—0.25—0.86	480— 120— 256
	120万	2	180— 60— 120	1.6—1.2 —1.4	420— 420— 420

表 8 血 中 濃 度 (2)

会社別	ペニシリンV遊離酸		ペニシリンVカルシウム塩				
	40万投与	60万投与	30万投与	40万投与	60万投与		
A	18	60—0.72—203	2	60—1.63—181	2	60—1.15—240	
B	16	156—0.64—230	8	113—0.62—225	2	120—1.00—240	
C	10	114—0.86—198			9	82—0.73—210	3
D	10	105—0.70—192	4	135—0.91—285			
E	8	98—0.58—278					
F	1	120—0.52—120	4	220—0.25—140			
G	10	90—0.56—210					
H	5	90—0.82—320	9	80—1.07—300	11	87—0.72—207	
I	2	120—0.37—240	6	130—0.54—210	5	60—0.68—160	2
J			5	90—1.55—330	2	60—0.48—240	7
K			30	68—0.68—196	5	72—0.67—192	13
A'	3	40—0.49—300					
B'	8	81—0.87—210	3	90—0.51—210	38	69—0.72—190	31
	91	99—0.69—224	39	116—0.81—256			23

イ ローハニ

イ：例数 ロ：ピークに達する平均時間(分)

ハ：ピーク平均濃度(u/cc) ニ：1 u/cc の平均持続時間(分)

次に Pc-V, Pc-V-Ca, ピリミジン Pc, パイシリン V を比較すると、ピークに達する時間は何れも略々一定しており、1 時間乃至 1 時間 30 分である。高単位を投与しても、必ずしもその時間は短縮されないようである。ピーク濃度は Pc-V-Ca が最も高く、他の 3 製剤は大体匹敵しておる。Pc-V-Ca 60 万単位投与で 1 u/cc 以上が望めるが、他の製剤でも大量投与により相当高い血中濃度が得られるようである。0.1 u/cc 以上の持続時間をみると、パイシリン V が最も長く、ピリミジン Pc が少々短いようである。何れも 40 万単位以下では 4 時間以内であるが、60 万単位以上の投与では 4 時間以上 6~7 時間までの持続時間が得られておる (表 7)。

製剤の血中濃度を会社別に比較すると、Pc-V 遊離酸

について 40 万単位投与群では最高 0.87 u/cc から最低 0.37 u/cc に至る変動がある。例数の多いもので比較してみると著明な相異はないが、F 社、I 社のものは 60 万単位投与群でも低値を示しておるので、或いは会社別の相異を示すものではないかと一応の疑いを持つてゐるのである。Pc-V-Ca でも矢張り同様に低い値を示す例があるが、例数が少いので確言は差しひかえることにする (表 8)。

以上、我々の集計致した成績の概要を申し上げてシンポジウムの結語とするが、皆様の御研究により経口 Pc の臨床的傾向の大体が判然としたものと思う。御協力下さった方々に重ねて御礼申し上げる。