

その結果を比較検討した。

有熱患者6例中3例は下熱し、尿中白血球は11例中7例減少し、尿中細菌が検鏡上減少ないし消失したものは11例中4例である。具体的に2例をあげてみる。

症例1は39°Cに発熱、採尿後直ちに1日3g4分服の投与を開始した。翌朝下熱した。5日間服用後の尿所見は投与前にくらべ白血球が著明にへり、多数にみられた桿菌が検鏡上発見しえなくなった。培養上は前後とも*Escherichia*を分離している。投与前はPe(+), Em(卅)の感受性を、投与後にはEm(卅)の感受性を示した。

症例2は37.8°Cに発熱、採尿後1日3gの投与を開始し、5日間の投与で平熱となった。尿中白血球は発熱時には少数であつたが、下熱時には相当数見られた。投与前は尿中に多数の桿菌・球菌をみとめたが、5日後には桿菌少数をみとめたのみである。発熱時には*Proteus*と*Staphylococcus aureus*が分離され、7種の化学療法剤に耐性を示したが、5日後には*Proteus*のみ分離され、Pe(+), Tm(卅)の感受性を示した。

このような結果を検討した結果、分離菌株の変化及び耐性の変化がスルファメチゾール投与前後にあることが分つてきた。すなわち投与前後において分離菌株に変化がみられたのは11例中7例、感受性の変化(新しい感受性の獲得も含む)は11例中8例であつた。

ここにいう同一菌株とは属が同一であるということで、それ以上のことは意味していない。臨床家が行ないうる細菌の同定は属の決定までで、それ以上詳細には行ない得ないからである。又新しい感受性の獲得とは混合培養で行なつたディスク法による判定にもとづいたものである。細菌学的に厳密にいうならば同一菌株の細菌が新しい感受性を獲得するということは認め難いかもしれない。又ディスク法による耐性の判定は信頼しえぬという批判もあると思われる。しかし臨床的にはディスク法の判定に頼る以外に化学療法剤選択の基準はない。ディスク法で新しい感受性が出来た時にはその薬剤を使用して治療を行ない、臨床成績を検討する以外に方法はない。このような臨床家としての立場からは次のように考えても大きな支障はないと思う。

(1) ディスク法によりスルファメチゾール耐性と判定された菌の尿路感染がある場合にもスルファメチゾールを使用して臨床的に良好な結果をうる可能性がある。これはスルファメチゾールの尿中濃度が高くなる為かもしれない。

(2) スルファメチゾールを使用すると腎損のスルファメチゾール耐性の尿路感染菌のその他の薬に対する感受性が変化し、今迄感受性のなかつた薬に極めてよく感

受するようになる可能性がある。もしこの可能性が実際に存在するならば広範な耐性をもつ菌による尿路感染で悩まされている腎損患者の治療に非常な進歩が期待出来る。すなわち現在結核の化学療法がアイナ・ストマイのみの単独投与の形で行なわれず、パス スルファイソキサゾールとの併用という形で行なわれているが、腎損患者の尿路感染症の治療も抗生物剤のみの単独投与でなく、スルファメチゾールとの併用で行なうべきだということになる可能性がある。この様な併用療法の臨床的意義は今後の検索にまたねばならぬ。

(3) 尿中細菌の感受性の変化をきたすという性質がスルファメチゾールに独特なものであるか、サルファ剤一般に共通するものであるかについては何もいうべき根拠をもっていない。

(51) 持続性サルファ剤の治効評価

張 南薫・砂田裕和・野原俊一
昭和医大産婦人科学教室

Sulfamethoxy-pyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の3種持続サルファ剤を産婦人科領域の性器感染症(子宮内膜炎, 子宮筋層内膜炎, 付属器炎, 流産後内膜炎, 等)70例, 及び尿路感染症(膀胱炎, 尿道炎)104例, 総計174例に使用し, その効果を総括的に報告した。

1. 持続性サルファ剤の治効を分離細菌別にみると, 大腸菌属感染症の大部を占める尿路感染症に対しては58例中42例の有効例を得ている。

2. 投与量別に治療成績をみると, Sulfamethoxy-pyridazine, Sulfadimethoxine の2種は, 初回1.0g, 以後1日0.5g(第1群)と, 初回2.0g, 以後1日1.0g(第2群)の2群に分け, Sulfamethoxy-pyridazineは, 第1群尿路感染症76%, 性器感染症40%の治効率で, 第2群は80~90%であつた。Sulfadimethoxineの第1群は性器感染症68%, 尿路感染症88%の有効率で, 第2群の尿路感染症80%の有効率である。Sulfisomezoleは初回2.0g, 以後12時間毎に1.0g投与する群では, 性器感染症57%, 尿路感染症63%の有効率であり, 初回3.0g, 以後12時間毎に2.5g投与する群では, 尿路感染症66%の有効率であつた。

3. 疾患別に治療効果をみると, 尿路感染症は, Sulfamethoxy-pyridazine 79%, Sulfadimethoxine 81%, Sulfisomezole 65%の有効率であり, 性器感染症は, Sulfamethoxy-pyridazine 55%, Sulfadimethoxine 63%, Sulfisomezole 57%の有効率であつた。

4. 副作用としては食欲不振, 悪心, 嘔吐の数例と,

Sulfisomezole に発疹 2 例を認めた。

(52) 持続性サルファ剤に関する研究

塩田憲三・浜田朝夫・近江孝平
三木文雄・大貝嘉弘・前田泰生
稲葉俊雄・古瀬清行
大阪市大小田内科教室

1. Sulfamethomidine (SA-412) と, Sulfisomiazole (E-438-001) の吸収と排出について, Sulfamethomidine (SA-412) は田辺製薬, Sulfisomiazole (E-438-001) はエイザイで合成されたものである。SA は Sulfadimethoxine と, E は Urocidal と近似の構造式である。

此等の 1g 1 回経口投与した場合の血中濃度と尿中排出をみると, SA は服用 2 時間後にピークとなり, その総濃度は約 12 mg/dl, 12 時間後で 10 mg/dl, 24 時間後で 8 mg/dl 程度で, かなり血中濃度が持続し, S. dimethoxine と近似する。尿中排出は 24 時間以内に約 45% である。又血中での N_4 -結合物の総濃度に対する比率は, 1~10% で, 此等の点も S. dimethoxine と類似である。

E は 4 時間目がピークで 11 mg/dl, 12 時間目 8 mg/dl, 24 時間目 5 mg/dl で, S. phenazole, S. isomezole よりやや長く血中濃度が持続するが, S. methoxy-pyridazine や S. dimethoxine よりもやや短いようである。24 時間以内の尿中排出は約 50% であった。

次に SA を初日 1g, 第 2 日以後 0.5g 宛服用させた場合の血中濃度は全く毎日同程度の濃度 (10 mg/dl) の推移であるので, この投与方法によつて体内蓄積の恐れなく長期間投与出来るものと思われる。

この 2 種についての臨床経験は未だ持たない。

2. 薬剤の吸収に及ぼす諸因子の検討

1 日 1~2 回の内服によつて感染症の治療を図る場合には, 薬剤が吸収され易い状態にすることが有利である。

S. dimethoxine を用いて, 空腹時, 満腹時服用の差, 錠剤を内服した場合と粉末を内服した場合の差等の有無を同一人 (4 名) について検討した。測定は, 薬剤服用後 2, 4, 6, 8 時間後に行なつた。空腹, 満腹時を対比すると, 個人によつてその吸収に一定の型をもつ様であるが, 全体的に左程の差がある様に思われない。

又, 錠剤併用と, 粉末服用についても, 同様一定の傾向を示さなかつた。

これは要するに, 空腹時, 満腹時, 錠剤, 粉末等の差は余り吸収に影響がなく, 個人差が大きく支配する様である。

3. INH と持続性サルファ剤併用による血中活性 INH 濃度について

最近我国に於いて, INH と S. isoxazole 又は S. isomidine 等の併用が結核治療に用いられている。我々は同一人について, INH に持続性サルファ剤を併用した場合の INH の濃度を検討し, INH に S. isoxazole を併用した場合と比較した。

血清中 INH 濃度の測定は BELL の方法に準じ, 培地としては PABA を 2.2 mcg/ml の割に含む DUBOS 培地を用いた。

A) INH 400 mg の場合

INH 単独, 或は INH に Lederkyn 又は SY-1 を併用した場合, 或は又 S. isoxazole を併用した場合の INH 血中濃度は, 薬剤服用後 2, 4 及び 6 時間後に測定した。血中濃度は 9.6 mcg/ml より測定不能まで広い範囲に及び INH 単独とサルファ剤併用との間に著しい差はなく, 薬剤服用後の時間の経過による差が著明で, 服用 6 時間後では濃度が極めて低下するものが多い。次に INH 単独とサルファ剤併用時の INH 濃度を比較すると, 特に 4 時間目では, INH 単独に較べてサルファ剤併用のものが全体に高濃度のものが多く, INH+S. isoxazole と比較すると, INH+Lederkyn, INH+SY-1 では, やや劣ることが分つた。

B) INH 200 mg の場合

同一の 4 人について INH 単独の場合, INH+S. isoxazole 1g, INH+Urocidal 1g, INH+S. dimethoxine 1g を投与した 4 時間後の血中濃度は, 1.6 mcg/cc~0.2 mcg/cc に及ぶ。INH 単独を規準として INH とサルファ剤を併用した場合の INH の血中濃度は, 単独の場合より高いもの, 低いもの相半ばしており, 特にサルファ剤併用の活性 INH 濃度を高める様にみえない。

総 括

1. Sulfamethomidine 及び Sulfisomiazole 1g を投与した場合の吸収, 排泄の状態からみて前者は長時間持続性, 後者はやや持続性に劣る。

2. Sulfadimethoxine を用いて, 空腹時, 満腹時, 錠剤, 粉末の吸収に及ぼす影響を観察したが, 著しい差はなく, むしろ個体差が大きい。

3. INH と, サルファ剤を併用した場合の血中活性 INH 濃度は, Sulfisoxazole が持続性サルファ剤を併用した場合に較べやや高いようである。

(53) 合成 Penicillin と他の Penicillin の Penicillinase に対する抵抗性の比較検討

川上保雄・新谷博一・堀 正雄
松原 寛・中川昌賢・木庭 等
昭和医大第一内科

新合成 Penicillin "Syncillin" の出現をみるに至り、我々は当病院の外來及び入院患者より分離したブドウ球菌並びに Coagulase 陽性黄色ブドウ球菌について、その感受性を Pe-G, Pe-V 等と比較検討するとともに、これら各種 Pe に対して Penicillin 分解酵素 Penicillinase による不活性化を比較検討した。

実験方法

1) ブドウ球菌に対する各種 Pe の感受性

外來並びに入院患者の咽頭部より分離したブドウ球菌並びに Coagulase 陽性黄色ブドウ球菌について、Syncillin, Pe-G 及び Pe-V 等の最大 5 u/cc より最初 0.037 u/cc までにおける各種濃度を含む平板培地にその菌液を塗抹し、37°C 24 時間培養後その感受性の如何を測定した。

2) 各種 Pe に対する Penicillinase の影響

a) 1 cc 中各種 Pe 1,000 unit のみのものと、b) 1 cc 中各種 Pe 1,000 unit + Penicillinase 20 u 及び 40 u を含む両者を 28°C の水浴中で Pe-nase を contact 後から、20 分間並びに 1 時間作用させたものを直ちに 65°C の水浴中で 30 分間処理し、Pe-nase を不活性化した後で、これを滅菌生理的食塩水にて 100 倍に稀釈し、溶連菌 Cook 株を被検菌とする重層法によりその力価を測定した。

実験成績

1) 外來及び入院患者より分離したブドウ球菌における各種 Pe の感受性を比較検討した結果、5 u/cc の濃度では Syncillin が 41 株中 27 株 (66%) に感受性を認めたと比較して、Pe-G, Pe-V では 41 株中 23~24 株 (約 59%) に感性を認めた。以後 0.62 u/cc の濃度でも Syncillin が 16 株 (39%) に感性を認めたとに反して、Pe-G, V では 10~12 株 (約 27% 内外) に感性を認めたことからして、Syncillin の方が僅かに感性が高い傾向を認めた。しかし 0.31~0.03 u/cc の濃度ではその感受性が各種 Pe の間において余り大差は得られなかつた。

2) Coagulase 黄色ブドウ球菌に対する各種 Pe の感受性を比較検討したところ、5 u/cc の濃度では Pe-G 及び V が 25 株中 11~12 株 (45% 内外) に感性を認めたとに比して、Syncillin では 16 株 (60%) に感性を認め、また 0.6 u/cc の濃度でも Pe-G, Pe-V が 25 株中 2~3 株 (10% 内外) であるのに比較して、Syncillin では 6 株 (24%) に感性を認めた。しかし 0.15 u/cc の低濃度では Syncillin のみに 1 株の感性を認めたが、Pe-G, V では全く感性は認められなかつた。

3) 各種 Pe に対する Pe-nase による抵抗性を比較検討した結果、Pe 10 u/cc + Pe-nase 0.2 u/cc では、

Syncillin が Pe-nase 作用時間 20 分にして 63% の残存率を認めたとに比較して、Pe-G, V ではその残存率が 19~25% であつた。また Pe-nase 作用時間 1 時間においても、Syncillin が 26% の残存率を認めたとに反して、Pe-G, V ではその不活性化は大であり、8~10% の残存率を認めたとに過ぎなかつた。次に Syncillin の L 及び D 異性体においては Pe-nase 作用時間 1 時間にして、L 型が 32% の残存率を認めたとに比して、D 型では 24% であり、多少 D 型の方がその力価が落ちる傾向を認めた。

4) Pe 0.0 u/cc + Pe-nase 0.4 u/cc の場合において、Syncillin では Pe-nase 作用時間 1 時間にして 24% の残存率を認めたとに反して、Pe-G 及び V では 7~8% の残存率を認めたとに過ぎず、Syncillin は Pe-G, V に比較して明らかに Pe-nase に対する抵抗性が強い傾向を認めた。

結論

1) 当病院からの患者より分離したブドウ球菌における、各種 Pe の感受性を検討したところ、0.6 u/cc 程度以上の濃度では Syncillin に対する感受性株の方が Pe-G, V よりも多いことを認めたが、それ以下の濃度では差がなかつた。

2) 各種 Pe における Pe-nase の抵抗性に関しては、Pe-G 及び V が 1 時間で約 90% 以上の不活性化を認めたとに反し、Syncillin は約 75% 内外であり、Pe-nase に対する抵抗性の強い傾向を認めた。また Syncillin の L 及び D 両異性体間では、D 型の方が多少不活性化の傾向が大であつた。

(54) Phenoxyethyl Penicillin

(Syncillin) の血中濃度、耐性ブドウ球菌に対する抗菌力並に皮内反応について

石山俊次・隅田正一・武田盛雄
水谷嘉夫・大島正弘・西 勉
関東通信病院外科

1) 血中濃度

血中濃度の測定は重層法により枯草菌 PCI 株を試験菌として使用した。Phenoxyethyl Penicillin 40 万単位内服の平均値は 30 分 1.19, 1 時間 3.39, 2 時間 3.96, 4 時間 0.26, 6 時間 0.044 u/ml, 20 万単位内服の場合の血中濃度の平均値は 30 分 0.332, 1 時間 1.59, 2 時間 1.19, 4 時間 0.157, 6 時間 0.014 u/ml であつた。

Phenoxymethyl Penicillin 40 万単位内服及び 20 万

単位内服の場合の血中濃度をそれぞれ cross over で比較すると 40 万単位内服の平均値は 30 分 0.407, 1 時間 1.28, 2 時間 1.83, 4 時間 0.165 u/ml, 6 時間 0.20 万単位内服の平均値は 30 分 0.016, 1 時間 0.145, 2 時間 0.24, 4 時間 0.082 u/ml, 6 時間 0 で Phenoxyethyl Penicillin 40 万単位内服の場合の血中濃度が最も高く, Phenoxyethyl Penicillin 20 万単位内服と Phenoxyethyl Penicillin 40 万単位内服とはほぼ同様な血中濃度をしめし, Phenoxyethyl Penicillin 20 万単位内服はもつとも低い値をしめた。

2) ブドウ球菌に対する抗菌力

外科的感染症より分離したブドウ球菌 80 株について, その感受性をブイオン稀釈法により Phenoxyethyl Penicillin と Penicillin G とを比較した結果ではともに多峰性でほぼ並行的であるが, 1.25 u/ml 以上を耐性株とすると Pc では耐性株は 41.3%, Phenoxyethyl Penicillin では 27.5% であった。

3) 皮内反応

生理食塩水を対照とし, Phenoxyethyl Penicillin は純末を, Penicillin G 及び Kanamycin は注射用のものを使用し, それぞれ 10,000 u/ml, 或は 10,000 mcg/ml とし, その 0.1 cc を前膊皮内に注射した。すなわち Phenoxyethyl Penicillin 及び Pc G では 1,000 単位, Kanamycin は 1,000 mcg である。判定は 15 分, 1 時間, 24 時間に行ない, 発赤の直径を測定した。その結果ではいずれの抗生物質も大差ないが, 24 時間では Penicillin G 及び Kanamycin でそれぞれ 1 例に 10 mm 以上の発赤をみとめたが, Phenoxyethyl Penicillin では 10 mm 以上の発赤をみとめたものはない。

4) 臨床成績

外科的感染症 12 症例に使用し有効 9 例, 無効 2 例, 不明 1 例の成績を得た。有効例中には, はじめ 1 日量 80 万単位内服で無効のため 160 万単位内服に増量し著効を奏したものの, ディスク法で耐性ブドウ球菌感染症でありながら有効であったもの等がある。

[54 追加]

田中 建彦 (慶応大学外科 島田信勝教授)

病原由来のブドウ球菌 59 株について Pc-G と α -phenoxyethyl Pc (Maxipen) の感受性を平板倍数稀釈法により測定し, Pc-G, α -phenoxyethyl Pc 共に最小発育阻止濃度 3.12 unit/cc 以上を耐性, 1.56 unit/cc 以下を感受性株として検討した。

Pc-G の耐性株は 59 株中 48 株 81.4%, α -phenoxyethyl Pc の耐性株は 32 株 54.2% で約 27% の差が認められた。これを稀釈濃度別に比較すると対角線上にあるものは Pc-G と α -phenoxyethyl Pc との感受

性が一致した株であり, 大部分は対角線より下方にある。即ち Pc-G より α -phenoxyethyl Pc に感受性が強い事を示している。

(55) フェノキシ・エチル・ペニシリン・カリウム投与後の血中濃度, 尿中排泄量および諸種化膿菌の感受性

岡本 緩子・高山 安恵・有光 真佐子
藤本 安男・大久 保雄

関西医科大学第 1 内科

私共はフェノキシ・エチル・ペニシリン・カリウム即ちシンシリン (SC) 投与後の血中濃度, 尿中排泄量をペニシリン V (Pc-V) と比較し, 又諸種菌感受性をペニシリン G (Pc-G) と比較した。

先づ SC を 15 例に 40 万単位, 7 例に 20 万単位を投与し, 血中濃度を測定した。

測定法としては PCI 219 株を用いる帯培養法により, 標準としては既知単位の SC を用いた。一方, 比較の為に同じ例に Crossover して Pc-V ca を同量投与した場合の血中濃度を Pc-G を標準として測定した。

40 万単位空腹時経口投与の場合, ピークは 1 時間後にあり, 4.3 u/ml で, Pc-V 40 万単位の投与の場合には 2.25 u/ml であり, ピークは同じく 1 時間後にあるが, SC の方が著しく高い。

20 万単位では SC 1 時間目 平均値が 2.53 であるのに比し, Pc-V では 0.65 である。

平均値及びその幅を見ると, SC は Pc-V の倍以上の血中濃度を示す。

SC 40 万単位を略々 4 時間おきに持続投与した時の血中濃度は, 食後に投与した時は血中濃度の上昇がおくれる。又, 空腹のまま投与を継続すると血中濃度のピークが漸次上昇する傾向を見る。

尿中排泄量を Pc-V ca と比較すると, 11 例中 1 例を除き, SC の方が Pc-V より大量に排泄される。

ラットに SC 或は Pc-V ca を体重 g 当り 15 単位経口投与した後, 30 分, 1 時間, 2 時間の臓器内濃度を測定すると, SC の方が一般に臓器内濃度が著明に高く, ピークは一般に 30 分後にあり, 脾臓, 血液, 肺臓, 腎臓, 肝臓の順で, 腎臓では 2 時間後更に上昇し, 又脳では, はじめの中は殆ど証明出来ないが, 2 時間後はじめて 0.56 u/g に上昇している。

Pc-V 投与の場合の臓器内濃度と比較すると, SC の方が一般に著明に臓器内濃度が高い。

臨床材料から得たブドウ菌その他の化膿菌を Pc および SC に対する感受性、抵抗性で分類して見ると、全 41 株中、両者共感受性のもの 12 株、共に抵抗性のもの 15 株、Pc 感受性で、SC 抵抗性のもの 3 株に対し、Pc 抵抗性で、SC 感受性のもの 11 株で、即ち SC 感受性のものの方が多い。

ブドウ菌のみ 32 株について、Pc および SC の感受性分布を見ると、6.0~12.5 mcg/ml の抵抗性のものは Pc 10 株に対し、SC に対しては 4 株にすぎず、これに反し、0.02 mcg/ml 以上の高度感受性のものは、Pc 2 株に対し、SC 5 株で多い。

総 括

以上の様に Pc-V に較べて SC は経口投与により 2 倍以上の高い血中濃度を得られ、ラットの臓器内濃度においても高く、又、臨床材料から得たブドウ菌その他の病原菌は Pc より SC 感受性のものが多い。

(56) Phenoxyethyl Penicillin に関する研究

堀内淑彦・加藤康道・芝木秀俊
渡辺喜久雄・島崎日出基・買手哲美
勝田幸治・阿部守邦・千葉 亨
富沢磨須美

北大医学部第 2 内科 (主任教授 鳥居敏雄)

合成ペニシリンと従来のペニシリンが耐性ブドウ状球菌に対して交叉性を有するか否か、又両者が血清免疫学的に異なるか否かは重大なる問題である。

1) 先づ第 1 の問題を解明するために患者の化膿巣や喀痰、健康人の口腔内等より分離したブドウ状球菌で Coagulase 陽性のもの 64 株についてその感受性及び抵抗性より各ペニシリン間の相関関係を検討してみた。方法は 100 mcg/cc より 4 倍稀釈 6 段階の平板稀釈法により測定した。

各々の耐性分布によって推計学的に検定してみると、それぞれの平均値は合成ペニシリンの D 異性体 0.92 mcg/cc, L 異性体 0.75 mcg/cc, 両者の混合物 0.66 mcg/cc, ペニシリン V カリウム 2.08 mcg/cc であり D と L 異性体の間には有意の差はないが L 異性体と D, L 混合物は D 異性体より明らかに抗菌作用がつよく、又合成ペニシリンの D, L 異性体とその混合物の 3 者は何れも Pc-V より抗菌作用がつよかつた。

2) 次に合成ペニシリンの 3 つの型及び Pc-V の耐性について相関関係をみると、各々の相関係数 (r) は L 異性体と D 異性体は 0.74, L 異性体と混合物は 0.71, L 異性体と Pc-V は 0.64, 更に L, D 混合物と Pc-V は

0.7 で何れも $r=7$ 附近の有意相関係数をもっていた。従つてこれらは相互に交叉耐性を有することは明らかである。しかしこの中で少数ではあつたが Pc-V に対して高度耐性をもっているものでも合成ペニシリンに対してかなり感度の強い株もあるということは注目すべきであると考ええる。

3) 同一の Pc ショック患者血清を用いて Prausnitz-Küstner 反応を行なうと Pc-G, Pc-V, 合成ペニシリン, D 異性体, L 異性体何れも同程度に陽性であつた。従つてこの結果からみると Pc-G でショックを起したものは合成ペニシリンでもショックを起す可能性があると考えられる。

4) Pc-G アルブミン複合体に対する家兎血清を用いた Passive cutaneous anaphylaxis では誘発抗原として Pc-G, Pc-V, 合成ペニシリンの単独の試験では何れも陰性である。

Pc-G と Pc-V ではモルモット、アルブミンとの混合で酸性化し抗原性結合を起して、PcA 反応が陽性になる。正常血清では人為的に酸性化しないと抗原性結合を起さないが、ショックを起した Atopy 血清との混合では酸性化しなくとも抗原性結合を起し PcA 反応は陽性となる。

合成ペニシリンはモルモット、アルブミンとの抗原結合には酸性化を要する。併し Atopy 血清とは PcG, PcV と同様の態度をとりその儘でも抗原結合を起し PcA 反応陽性となる。即ち Pc-G, Pc-V, 合成ペニシリンは免疫学的にみて明らかに共通の決定因子群を有する。然し合成ペニシリンのみはアルブミンとの結合の様相が異なる。

5) 試験管内実験、即ち Pc 感作血球凝集反応 BDB 法赤血球凝集反応では Pc-G, Pc-V で中和反応がみられるが、合成ペニシリンでは中和されない。しかし PcA を起す抗体は凝集抗体とは異なるらしく合成ペニシリンも Pc-G, Pc-V と同様に中和作用を示す。これらからわかることは凝集抗体と PcA 抗体とは異なり、凝集抗体に対して合成ペニシリンと Pc-G 及び Pc-V とは特異性を異にするということである。

(57) Phenoxyethyl Penicillin (Syncillin) について

後藤幸夫・藤城 昇・高野道子

名大青山内科

阿多実茂・伊藤庄三・中野安二

名大細菌

私共は合成 Penicillin 剤の Phenoxyethyl Penicillin (Syncillin) について実験的ならびに臨床研究を行なつたので報告する。

(1) 試験管内抗菌力

Syncillin の抗菌力について heart infusion broth を用い稀釈培養法によつて観察した。

a) 各種細菌に対する Penicillin G, Penicillin V, Syncillin の最小発育阻止濃度をみると, Syncillin は *Staphylococcus aureus* に対して優れた抗菌力を有する。

b) 病院患者から分離した黄色ブドウ球菌 40 株に対する Penicillin G, Penicillin V, Syncillin の最小発育阻止濃度は, Syncillin は他の Penicillin に比し耐性株は比較的少く, 感受性株は多い。

c) *Staphylococcus aureus* の Penicillin 感受性株に対する Syncillin その他各種抗生物質の最小発育阻止濃度は Penicillin G, Penicillin V, Syncillin, Erythromycin はいずれも著しい抗菌力を示すが, Tetracycline, Chloramphenicol はやや抗菌力が劣る。

Staphylococcus aureus の Coagulase positive, Penicillin G 耐性株 3 株について各種抗生物質の抗菌力を比較すると, Syncillin は Tetracycline, Chloramphenicol, Erythromycin と同様に Penicillin G 耐性株に対して相当の抗菌力を示し, Erythromycin がやや優れている。

d) *Staphylococcus aureus* 寺島株を用い, Penicillin G, Penicillin V, Syncillin に対する耐性獲得の状況を試験管内実験で観察した。継代 8 代までは殆ど差を認めず, それ以後は Penicillin G に比して Penicillin V, Syncillin は比較的耐性が上昇しにくい。

(2) 血中濃度

4 例の健康人に Cross-over して Penicillin V, Syncillin を 40 万単位経口投与し, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間後の血中濃度を, 枯草菌を用いた重層法によつて定量した。平均値についてみると Penicillin V, Syncillin いずれも 1 時間後に最高となり, Syncillin は Penicillin V の約 3 倍の高値を示す。6 時間後には Syncillin は 0, Penicillin V も痕跡程度となる。

(3) 臨床成績

13 例の内科的感染症に Syncillin を使用し, 5 例に著効, 5 例に有効, 2 例に無効の成績を得た。1 例は Penicillin Allergy を有する患者で, Syncillin 40 万を投与した処, 服用後 30 分で全身違和感, 顔面蒼白, 血圧軽度低下を来し中止, 30 分静臥で軽快した。本剤の副作用としてはそれ以外に 1 例も認めていない。

投与量は 1 回 40 万単位を 1 日 4~6 回単口服せしめた。

Penicillin G 耐性の *Staphylococcus* による感染症 4 例には本剤は全例に有効, *Pneumococcus* による 3 例中,

2 例は有効, 1 例は無効, *Streptococcus* による 2 例中, 1 例は有効, 1 例は無効であった。

(4) d-アミノ酸酸化酵素に及ぼす影響

抗生物質投与時のビタミン B₂ 欠乏症状発現機序として抗生物質による B₂ 酵素の阻害が注目される。

Warburg 検圧法により, 反応系 1 を用いて白鼠の肝臓 d-アミノ酸酸化酵素活性を測定し, 反応系 2 の如き試験管内実験を行なつた。

d-アミノ酸酸化酵素の酵素活性は Penicillin G, Penicillin V, Syncillin いずれの投与においても投与量に応じて酵素活性の低下を示し, Penicillin V の場合にやや著しい低下がみられる。試験管内の阻害実験においても略々同様な阻害傾向がみられる。

(5) 結語

以上から, Syncillin は実験的並びに臨床的に Penicillin G 耐性株, 殊に *Staphylococcus aureus* に対して或程度の抗菌力を期待しうる点, 高い血中濃度が得られる点が最も注目される。

[57~79 追加]

鳥居敏雄 (北大第 2 内科)

合成ペニシリンがアナフィラキシーショックを起すか否かは重要な問題であるが, 我々の実験ではペニシリン G に対する Reagin は合成ペニシリン (D, L とともに) に対しても略々同様に反応する。安田, 谷奥氏等は実際の症例をみているが, 今後この方面の臨床的観察を各研究者にお願いしたい。

なお合成ペニシリンとアルブミンの抗原性結合はペニシリン G と異なることがわかったが, 人体の感作化という点で G と異なることがあるとも予想される。

(58) Phenoxyethyl Penicillin の使用経験

中川圭一・横山雄次・山崎真福

東大分院内科

Phenoxyethyl Pc (以下, Syncillin と略す) を経口投与した際の血中濃度, 本剤のブドウ球菌に対する感受性および臨床成績について述べる。

1. Syncillin 投与時の血中濃度

A) Syncillin (以下, Sc) と PcV を各々 40 万単位投与した際の血中濃度を 4 例の成人患者 (腎, 機能正常と思われるもの) を用い, cross over study で検した。測定法はブドウ球菌 209P を用いる重層法で, 血清について検した。採血時間は投与後 1, 2, 4, 8 時間である。Sc の Peak は 1~2 時間で, 1.49~3.37 u/cc, PcV の Peak も大体これと同じく 0.71~1.82 u/cc, その平均は Sc 2.05 u/cc, PcV 0.99 u/cc で Sc は PcV の約 2 倍の

高値を示したが、8時間値は大差はなかつた。

B) Sc 長期投与例の血中濃度

リウマチ性心炎の1例に1日20万単位×3投与し、投与後第1日、第3日、第9日に血中濃度を検したところ蓄積作用の傾向はみられなかつた。また40万単位×3(1日量)に増量したところ血中濃度は最高3.9 u/ccに及んだが蓄積作用は認められなかつた。

2. 黄色ブドウ球菌に対する Sc 及び PcG に対する感受性

患者の検査材料から分離した37株のコアグラゼ陽性の黄色ブドウ球菌につき、Sc及びPcGに対する感受性をPlate dilution testで検したところ、最小阻止濃度でPcG(1,665 u/mg)5 mcg/ml以下のものはなかつたが、Sc(1,450 u/mg)では10株、50 mcg/ml以下ではPcG7株、Sc17株で明らかにScに対する感受性がすぐれていた。また高度耐性菌は両者共に耐性で交叉耐性に見做し得るものが多いが、PcG耐性でScに感性的な株が7株認められた。

3. 分離株の感受性ディスクによる Sc に対する感受性試験

患者の検査材料から分離したグラム(+)球菌9株、グラム(-)桿菌11株につき、Sc0.5 u, 1 u, 10 u/mlのディスクによりScに対する感受性を検し、PcGのそれと比較したところグラム(+)球菌ではPcGの方が感受性のすぐれていたもの1株、Scの方がすぐれていたもの1株で、他の7株は両者にほぼ同程度の感受性を示した。グラム(-)桿菌では1株のみPcGに感受性があつたが、他はすべて両者に対し感受性はなかつた。

4. 臨床成績

肺炎、気管支炎、扁桃腺炎の14例に使用し、13例に有効の結果を得た。投与量は1日量60万~160万単位で、投与日数は2~10日、投与総量は320万~1,120万単位であつた。ブドウ球菌による肺炎の1例はPcG投与により無効でScにかえたところ改善し有効の結果を得た。副作用としては悪心を訴えたものが1例あつたが、本例は60万単位宛7日間投与で中止した。

以上の成績からScはPcG, PcVに比しすぐれたPcであり、今後従来のPcに代つて用いられるべきものと思う。

(59) Phenoxyethyl Penicillin の臨床的検討 (第3報)

上田 泰・長谷川勢・中村喜典
松本文夫・中村 昇

東京慈恵会医科大学上田内科

合成Pc製剤、Phenoxyethyl-Pcについてわれわれは既にその血中濃度、及び臓器内濃度の消長、諸菌株に対する感受性、内科系感染症に対する臨床成績などを報告したが、ひきつづき次の様な実験を重ねたのでその概要を報告する。

教室保存の分離ブ菌23株について合成Pcの感受性を測定し、従来のPc-G, Pc-Vの感受性と比較すると、23株中13株にPc-G, Pc-Vよりも良い感受性を示す。但しPc-G或いはV高耐性株においては本剤にも同様な高い耐性を示すものが殆んどである。なおそのほか数種の抗生剤(Tc, CTc, SM, EM, LM, OM)に対する感受性を比較した。さらに呼吸器系感染症患者の喀痰及び鼻咽腔粘膜より本年度分離したブ菌49株について同様Pc-G, Pc-V, 合成Pcに対する感受性を比較すると、Pc-GよりPc-V, Pc-Vより合成Pcの方が僅かながら感受性が良好の如くである。これを病原性ブ菌12株のみについてみるとPc-GよりはPc-Vの方が多少良い感性を示し、合成PcはPc-Vと同じ感性を示す。

次に同じく呼吸器系感染症患者から分離した肺炎球菌38株について同様3剤に対する感受性をみると、ブ菌の場合と異なり合成Pcの方がかえつて感受性の低下しているものが多少ともみられる。即ち合成Pcの諸菌に対する感受性はPc-G, Pc-Vに比して必ずしもすぐれていない場合がある。

黄色ブ菌209P株を用いて、Pc-G及び合成Pcに対する耐性獲得状況を増殖的継代法によつて観察すると、継代10代までは両者の間に余り差はないが、以後は合成Pcの方が耐性獲得がやや遅く、Pc-Gでは継代28代ではじめの感性的の10,000倍の耐性を得るのに、合成Pcでは32代継代ではじめて1,000倍の耐性を獲得するに過ぎない。

次に食道下端・十二指腸吻合術を行なつて消化管系から胃を除外した犬(体重15~20 kg)に合成Pc10万単位を経口投与し、30分、1時間、2時間、3時間、5時間後に股静脈より採血してその血中濃度を測定し、Pc-Vとcross overして、また健常例とも比較して血中濃度の消長を検討した。合成Pcは胃を通過しない場合、健常例に比してははじめから極めて高い血中濃度を示し以後も相当高い濃度を持続する。Pc-Vにおいても濃度は低いが大体傾向のみは同様である。次で十二指腸のみを除いた胃・空腸上端吻合術を行なつた犬を作製して同様血中濃度の消長をみると、合成Pcは手術例では健常例より逆に低い濃度を示し、Pc-Vでも同様である。また胃、十二指腸共に除外した食道下端・空腸上端吻合術を行なつた犬については前2者の中間の濃度を示し、然も5時間まで可成り高い濃度が維持される。即ちこの3つの場

合の成績から合成 Pc は Pc-V と同様、胃では余り吸収されず、十二指腸壁において最も多く吸収され、次で小腸上部で多く吸収される如くである。なお全例を通じて合成 Pc は Pc-V に比して常に高い血中濃度を示している。

(60) 合成ペニシリン(シンシリン)の 臨牀経験

河盛勇造・徳臣晴比古・金井次郎

田中脩示・松本卓司

熊本大学河盛内科

1) 各種病的材料より分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌について、試験管内稀釈法により、合成フェノキシエチルペニシリン(合成 Pc)及びペニシリン G に対する感受性を比較した。

その結果 53 株中 18 株は両者による最小発育阻止濃度が一致したが、残り 35 株は何れも合成 Pc による方が低値で、内 14 株は PcG の 1/10 以下の低濃度において、発育が阻止された。

次に合成 Pc とペニシリン V (フェノキシエチルペニシリン)について、同様な比較を行なった結果、47 株中 17 株は両者による最小発育阻止濃度は一致したが、合成 Pc の方がより低いものが 20 株あり、しかもこの内 8 株は PcV の 1/10 以下の濃度で発育が阻止された。しかし他の 10 株は PcV に対する感受性の方が高かったが、その差は僅少であつた。

2) 合成 Pc 錠を、早朝空腹時に 20 万単位内服せしめ、以後の血中濃度推移を重層法により測定した。

その結果 30 分又は 1 時間後に最高値に達し、ある例では 6.8 u/cc を示すものもあつたが、15 例の平均は 3.66 u/cc であり、2 時間後には平均 2.0 u/cc、4 時間後には 0.33 u/cc と漸次低下し、8 時間後には測定不能の低値となつた。

尚 4 例について、合成 Pc と PcV を同一例に異時的に投与し、血中濃度推移を追及した。その結果 4 例中 1 例は、両者の間に著しい差を見なかつたが、3 例では合成 Pc 投与後の血中濃度の方が、最高値及び持続時間共に、明らかな高値を示していた。

3) 以上の 2 つの実験から、合成 Pc はブドウ球菌性感染症、特に PcG に低度の耐性を得ている菌株による疾患にも、有効である事が推測される。

(61) Syncillin に関する研究

塩田憲三・須賀嘉幸・大貝嘉弘

前田泰生・稲葉俊雄・松本要三

古瀬清行

大阪市立大学医学部小田内科教室

1. 黄色ブ菌に対する Syncillin と Penicillin G の 抗菌力比較

溶血性、Coagulase 陽性のブドウ球菌 46 株の Sy と PcG に対する感受性を試験管稀釈法で比較した。

昭和ディスクで完全耐性と見做される 9 株については、8 株は Sy と PcG に対して共に 100 u/ml 以上耐性で、一株は Sy によつては 50 u/ml で発育を阻止されるが PcG では 100 u/ml 以上耐性であつた。

残り 37 株は、昭和ディスクで種々の感受性を示すものであつたが、内 29 株は Sy 及び PcG に対して同程度の感受性又は耐性を示し、残り 8 株中 7 株は Sy に対する感受性の方が強く、1 株は PcG に対する感受性の方が高かつた。

2. 人工胃液による Syncillin と PcV 錠の破壊

人工胃液 (pH 1.83) 100 ml 中は Sy 錠又は PcV 錠の 1 錠を入れて充分振盪攪拌して均等な懸濁液を作り、遠心して上清を分離して、この上清を 0°C 240 分或は 37°C 30 分、60 分、120 分及び 240 分放置してその力価の低下を検討した。

Sy では 0°C 240 分放置のもの、37°C 240 分放置のものとの力価の差はないが、PcV では、37°C 30 分以上放置したものでは、0°C 240 分間放置のものに較べてやや力価が低下した。

3. Syncillin 皮膚反応

1.5 年前に Proc PcG 筋注でショック症状を呈した本院看護婦 1 名に、左右前腕に 1,000 u/ml の Sy と PcG とで scratch test を行ない、その何れによつても浮腫を伴う発赤の発現をみた。

4. Syncillin の吸収と排出

食後 1 時間に Sy 錠 40 万単位 (2 錠) を服用させた場合の血清中濃度と尿中排出の程度を検べた。測定は、鳥居、川上氏重層法で黄色ブ菌 FDA 株を用いた。

血清内濃度の推移は個人差があるが、平均すると、30 分 0.63 u/ml、1 時間 1.1 u/ml、2 時間 0.54 u/ml、4 時間 0.05 u/ml であり、4 時間内尿中排出は服用量の 46% であつた。

40 万単位を毎 4 時間毎に 2 回服用させた場合、ピークは 1 時間目で夫々 1.0 u/ml 及び 0.9 u/ml で、又時間の推移から考えて、4 時間毎投与によつても体内蓄積は