

Pyridazine 核の 4-位に sulfanilamido 基を有するサルファ剤については未知であるので、我々は pyridazine 核の 4-位に sulfanilamido 基を有し、3- 又は 6-位に置換基 (-Cl, -OCH₃, -CH₃ の組合せ)を有する一連のサルファ剤を合成しそれらの試験管内抗菌力並びに溶連菌感染マウス治療実験による検討を行ない、2, 3 の知見を得たので報告する。

試験管内抗菌力は sulfisoxazole, sulfadimethoxine, sulfamethoxypyridazine を対照とし、8 種の菌株を用いて実験を行なった。この成績から 4-sulfanilamido-pyridazine 系サルファ剤の 3-, 6-位置換基が -Cl, -CH₃ では一般に抗菌力は明らかに低く -OCH₃ 基を導入することにより抗菌力は増大する傾向を示した。その結果、-OCH₃ 基を 2 つ有する CS-61 (4-sulfanilamido-3,6-dimethoxypyridazine) は一般に優れた抗菌力を示した。特に *E. coli* O-111, BCG について優れた結果を示した。

マウスを用いた実験的溶連菌感染症治療実験においては、感染菌として *Streptococcus* A 群 I 型のマウス継代接種による強毒株を使用し、薬剤は腹腔内接種 1 時間後を第 1 回とし、1 回/日 5 日間 5 回連続投与した。薬剤は 5% アラビアゴム懸濁液として用いた。*In vivo* の場合も 3-, 6-位置換基が -Cl, -CH₃ では治療効果は明らかに低く、-OCH₃ 基導入体で治療効果の増大を見る様になり、CS-61 は極めて良好な治療成績を示した。各サルファ剤の CD₅₀ 値 (95% 信頼限界), CD₇₅ 値, CD₉₅ 値 mg/kg は次の通りである。Sulfamethoxypyridazine: 9.6 (6.4~14.4), 36, 228, CS-61: 10.6 (8.2~13.8), 23, 67, sulfadimethoxine: 19.7 (13.2~29.4), 80, 610, sulfaphenazole 97.0 (56.8~166), 310, >1,000, sulfisomezole 113 (79.3~161), 275, 680, sulfisoxazole 190 (112~321), 710, >1,000。

この結果 CS-61 は従来のサルファ剤に比し優れた治療効果を有するものと結論される。

溶連菌に対する抗菌力試験で *in vitro* と *in vivo* の結果で必ずしも平行しない場合があることは少なくとも CS-61 の腸管からの吸収性、不活性化、排泄の速度等に関連のあることを示唆するものと考ええる。

(44) 4 位 Sulfanilamido 置換 Pyridazine 系サルファ剤に関する基礎的研究 第 2 報

特に CS-61 の毒性並びに血中組織濃度

赤 隆・瀬川富郎・門田忠臣
青野俊二・松井賢一郎

住友化学工業株式会社大阪製造所研究部

第 1 報において CS-61 が特にすぐれた抗菌性を示したので、この化合物を中心に毒性、血中濃度などについて検討を行なった。

先づ急性毒性について各サルファ剤をマウスに経口投与したときの LD₅₀ 値は、CS-61 は 2.05 g/kg であった。中毒症状の主なもの投与直後より見られる不安症状及び 30 分前後より現れる搐搦で、死亡は大体 1 時間 ~ 5 時間の間に認められた。

次に血漿中濃度を調べるため体重 2 kg 前後の 3 の兎 5 匹にサルファ剤を経口投与して経時的に採血して試験した。定量方法は BRATTON-MARSHALL 法に準じて行なった。CS-61 は吸収が速く短時間内に最高血中濃度に達する。又血中濃度も極めて高く、適度の持続性を示し、且不活性化が極めて少いことなどが特徴である。

しかしこの兎の成績は既に臨床上評価されている市販のサルファ剤の血中濃度と必ずしも一致しないところがあるので、この点を再検討する意味で更に犬を用いて同様の実験を行なった。体重 5~10 kg の犬 3 匹に経口投与して測定したが、兎の成績に較べて臨床の評価に近い値が得られたものと考えられる。CS-61 はこの成績においても高濃度の値が 12 hr 以上持続した。

次に臓器に対する分配度を調べるために体重 150~200 g の 3 の Wistar 系ラット 6 匹にサルファ剤を経口投与して経時的に瀉血致死せしめて脳、肺、肝、脾、腎の各臓器及び血漿中の濃度を調べた。投与 24 hr までの最高濃度と比較すると CS-61 は各臓器において平均して高濃度を示したので臓器分配度も良好と考えられる。

最後にラット 1 群 10 匹に 20, 100, 200 mg/kg 宛 3 週間連続経口投与して体重変化、死亡率、血液像所見、臓器病理学的変化などを調べた。体重増加度は各群間に有意差は見られない様である。又 CS-61 は 200 mg/kg の投与量においても 3 週間後に死亡を認めなかつた。又血液像、臓器所見についても特に対照と異なるところはなかつた。

以上の様な実験結果から考えて CS-61 は臨床上に充分使用し得るすぐれたサルファ剤と想われる。

(45) サルファ剤の生物学的並びに化学的定量法について

川上保雄・田中栄一
松園裕・堀正雄
昭和医科大学第一内科

サルファ剤の生物学的測定法に関しては、既に西村、

金沢等の報告があるが、我々も本測定法について若干の検討を行なうと共に、又化学的測定法に就いても比較検討したので報告する。

(1) 試験菌の種類と Sulfoxazole の阻止帯との関係に就いて述べる。

培地は MÜLLER HINTON 培地の中に抗ヒスタミン剤 1 万 1 千倍稀釈入中せるものを使用し、P. C. I. 219, *E. coli* K₁₂, *Str. hemol.* Cook, *Staph. aur.* 209 P 等の試験菌を使用、カップ法に依つた。

其の結果、阻止帯の長さは枯草菌、溶連菌クック株、大腸菌 K₁₂、及び黄色ブドウ球菌 209 P の順に短くなる傾向を認め、枯草菌が最も感度が良い事を認めた。

(2) 重層法に於ける Sulfoxazole の阻止帯との関係に就いては、枯草菌を被検菌とし、抗ヒスタミン剤を含む培地に於て特に微量まで測定される傾向を認めた。

然し枯草菌は高濃度の Sulfoxazole を重層した場合、阻止帯が生じない欠点がある。又大腸菌 K₁₂ を用いたものは感度は一般に枯草菌より劣るが、かかる欠点がなく重層法では K₁₂ が適当と思われる。又合成培地、並びに K₁₂ を用いる稀釈液は、最も低濃度まで測定し得るが、其の限界は矢張り 0.1 mg/dl 程度である。

(3) Sulfoxazole の力価に対する抗ヒスタミン剤の影響に就いては、M. H. 培地に抗ヒスタミン剤添加せるものと、しないものとに於いて、枯草菌を被検菌とする平板法に依つた。

結果は、抗ヒスタミン剤を含む培地では、明らかに阻止帯の長さは長くなり、Sulfoxazole の力価を増強させる傾向を認めた。

(4) 次に阻止帯に及ぼす血漿濃度の影響は、Sulfoxazole の溶媒として、生理的食塩水、及び 5 倍、10 倍、20 倍に稀釈せる血漿を使用し、枯草菌を使用せる平板法に依り阻止帯を計測した。其の結果は、血漿を 20 倍位に稀釈すると血漿の影響が少なくなる様である。

(5) Sulfisomezole 2 g 経口投与せる場合の血中濃度に就いて生物学的、並びに化学的定量を行なつた。化学的定量法は津田試薬を使用し、光電比色計により測定した。

結果は予想に反し、化学的定量法に比し、生物学的測定値は、稀釈法、重量法、平板法、何れも、かなり高い値を示した。もつとも化学的定量は全血を用いたので血漿濃度が全血の 2 倍になるとすると、生物学的測定値と近くなる。然し、生物学的測定法は、感度の点、血液成分の影響、誤差等の点に於いて尚検討を要するものと考えられる。

(46) サルファ剤の生物学的活性濃度測定法ならびに測定成績 (第 3 報)

金 沢 裕・倉 又 利 夫

新潟鉄道病院

すでに私どもは薄層カップ法によるサルファ剤の生物学的活性濃度測定法を試み、Sulfoxazole, Sulfamethoxy-pyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole, Sulfamethizole 投与時の血漿中、尿中生物学的活性濃度測定成績、ならびに生物学的測定法によるサルファ剤の蛋白結合率測定法について報告した。

1) 今回は Sulfamethomidine についても本法による測定が可能であるか検討した。

測定法の検討：サルファ剤に感性を示す 2, 3 の菌株 (*Staph.* 209 P, *E. coli* K₁₂, *E. coli* O₅₅, *E. coli* NIHJ, *B. sub.* PCI 219) について薄層カップ法を行ない、阻止円の大きさを比較し従来のサルファ剤と同様、大腸菌 K₁₂ 株が最も鋭敏であることを知つた。大腸菌 K₁₂ 株 1 白金耳を 2 ml の生理的食塩水に浮遊し、感性ディスク用培地 (MÜLLER-HINTON 金沢変法培地) に 0.02% の割に加え、5 ml 宛シャーレに水平に固め、又は 4 ml 宛分注した基層寒天に、同様大腸菌 K₁₂ 株を接種した溶解寒天を注加して、平板上に行きわたらせ、シャーレを傾斜し余分の溶解寒天をそそぎ出し、又はピペットで除き、私どもの提唱したフィルム接種薄層平板を作製する。被検血漿、血清は 20 倍に、尿は 5 倍に pH 7.0 の M/15 磷酸 Buffer で稀釈し、標準も被検体と可及的同一条件になるように、たとえば血漿の場合は 20 倍稀釈血漿に 10, 2.5, 0.625, 0.15625 mcg/ml の濃度を含有させる様に調整する。平板上にカップを立て標準並びに被検体を入れ、6 時間氷室に放置後、14~16 時間培養し、現われた阻止円を計測し標準曲線を作製し、普通カップ法に準じて被検体濃度を求める。薬剤の対数濃度と阻止円直径の間には直線関係が成立し、測定下限は 0.2 mcg/ml (0.02 mg/dl) で Sulfamethomidine についても、他のサルファ剤と同様測定可能な事を知つた。

測定成績：ついで Sulfamethomidine 服用中の血清の生物学的活性濃度を BRATTON-MARSHALL の比色定量法と並行して測定し、一部にはセロハンバッグ透析後、比色法により、非蛋白結合型を求めた。

血漿中活性濃度は多くの場合、遊離型濃度と非蛋白結合型濃度の間にある傾向がみられた。尿中濃度は服用開始時、即ち尿中濃度の低い際は活性濃度は遊離型濃度に近い値を示したが、継続服用中など尿中に高濃度に排泄

される際は両者の差は大きく、BRATTON-MARSHALL法で呈色しても活性度の低い物質が多いことが推定され、その比率は10~20%程度でSulfadimethoxineにみられた成績に近似していた。

血漿蛋白との結合率を私どもの報告した方法、即ちあらかじめ20倍に稀釈した血漿にサルファ剤を加えたものと、血漿にサルファ剤を加えて後20倍に稀釈したものととの力価の差から測定し、セロハンパック透折比色法の成績と比較した。生物学的測定法では5mg/dl, 48%; 15mg/dl, 34%で、化学的呈色法ではそれぞれ67.3%, 61.2%で前者の方が低い値を示したが、これは生物学的方法では稀釈して測定するので、解離度の影響が加わるためとも考えられ、この点に関しては更に検討を要すると思われた。

2) 現在まで実験したサルファ剤中で、血漿中活性濃度が化学的比色定量法に比して最も高い傾向を示したSulfamethoxypyridazineについて、再び血中活性濃度を厳密に測定し、化学的遊離型濃度と比較したが、生物学的活性濃度が遊離型濃度を確実に上まわる場合があるとの成績は得られなかった。

(47) Dimethoxyphenyl Penicillin “Staphcillin”に関する研究

(誌上発表)

加藤康道・買手哲美・島崎日出基

斎藤 玲・中山一朗・千葉 享

北大医学部第2内科

著者らは新しい注射用合成Penicillin (DP-PC) について以下の実験をおこなった。

1) DP-PC に対するコアグラゼ陽性ブドウ球菌の感受性分布

主として本院内科職員、入院患者、外来患者の咽腔、および臨床材料から分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌113株につき、寒天平板希釈法によって感受性検査をおこなった。

すなわちpH 7.4のHeart Infusion培地でPC-G, PC-V, Phenoxyethyl-PC, DP-PCの最高100mcg/ccから4倍希釈の系列をつくり、ブイヨン培養24時間菌液の1白金耳を塗抹して37°C 16時間後判定した。判定は完全阻止の段階をとり、得られた結果につき次の比較をおこなった。

各菌の感受性の分布型を一応対数正規型として、各PCに対するこれらの菌の感受性の平均値と、その標準偏差を求めると、PC-Gでは0.82mcg/ccで σ は1.62, PC-Vでは2.46mcg/ccで σ は1.62, Phenoxyethyl

PCでは平均値は0.20mcg/ccで σ は1.14, DP-PCでは0.81mcg/ccで σ は0.90であった。

感受性平均値はDP-PCはPhenoxyethyl PCの約4倍でPC-Gと同程度であるが、 σ 値はこれらのPC中最も小さく、換言すれば菌による感受性の個体差がいちばん少ない。

2) PC-G, PC-V, およびPhenoxyethyl PCとの交叉耐性

以上の方法で求めた各菌の最小阻止濃度の値をもちいて、各PC間の交叉耐性の有無を相関図によつてしらべたところ、PC-GとDP-PC, PC-VとDP-PCの相関係数はそれぞれ $r=0.26$, 0.30 で相関は認められないが、Phenoxyethyl-PCとDP-PCの間は $r=0.61$ で明らかに相関がある。なお、PC-GとPC-Vの間は $r=0.81$ で著明な相関があり、したがって交叉耐性が成立する。

3) DP-PCの抗原性

モルモットのPassive cutaneous anaphylaxis反応によつて、DP-PCの感作原性をしらべたところ、PC-Gとの間にあきらかに交叉反応を認めた。

4) DP-PCの血中濃度

3例の感染症例にDP-PCを1.0g筋注して、以後の血中濃度を重層法で測定した。注射後1時間値の2例の平均値は45mcg/ccで、2時間目19.5mcg/cc, 3時間目6.2mcg/cc, 4時間目2.7mcg/ccで、4時間目まではブドウ球菌阻止濃度以上の血中濃度を保つ如くである。

5) 臨床効果

呼吸器系2例、泌尿器系2例、消化器系4例、皮膚感染症など3例、計11例の感染症にDP-PCを1日2~4g, 総量6~30g投与(大部分筋注、一部は静注)した。起炎菌を確定できない場合が多かったので、効果の判定には熱型、白血球数、血沈値などを参考にしたが、著効3例、有効3例、軽快4例、無効1例であった。この内剥脱性皮膚炎による膿皮症の1例では、水性PC-G無効で、DP-PC1日3g投与でも効果なく、1日5gに増量したところ、著明に下熱し、自覚症状もともに軽快し、以後CMサクシネートにきりかえて全治させることができた。又、急性化膿性腰筋炎の1例では、マイシリン, EM, SM, CM, KM, サルファ剤を使用したのが効果なく、DP-PC1日3.0g筋注したところ2日後には下熱したので、以後PC-Gにきりかえて全治した。また、閉塞性黄疸による胆管炎(PC耐性ブドウ球菌)ではDP-PC1日3g投与したが、一般状態は不変で、外科的療法にきりかえた。

した9万単位を注射した。

単位は u/ml である。

濃度の測定方法は、溶血性連鎖球菌および枯草菌を使用する重層法であるが、試験菌は両者とも staf 菌に対する最位阻止濃度が高く、0.8 u/ml 以下は測定できなかった。すなわち、健康家兎においては、治療に必要なと思われる移行をみとめえなかった。

(50) Dimethoxyphenyl Penicillin (Staphcillin) に関する研究

(誌上発表)

青山進午・後藤幸夫・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

新合成 Penicillin 剤について、私共は経口的の Phenoxyethyl Penicillin に関する研究結果を昨年の本学会に於て発表した。今回は注射用の Dimethoxyphenyl Penicillin (Staphcillin) について実験的並びに臨床的研究を行なつたので報告する。

(1) 試験管内実験

i) Staphcillin の抗菌スペクトル

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhosa*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis* 等を供試した成績では Penicillin G (PN-G) のそれと殆ど同じであるが、抗菌スペクトルはせまく、*Staphylococcus aureus* に強い感受性を示す。

ii) 患者から分離した *Staphylococcus aureus* (*Sta. aur.*) に対する Staphcillin の抗菌力

患者から分離した *Sta. aur.* について *in vitro* に PN-G 並びに Staphcillin に対する感受性を希釈培養法によつて比較した。PN-G に対しては高度耐性のものから感受性のものまで種々の段階の感受性が観察されるが、Staphcillin に対しては PN-G に対する態度とは無関係に 1.6~3.1 mcg/ml の濃度で完全に抑制される成績を示した。即ち Staphcillin は *Sta. aur.* に対して株による差異なく高い感受性を示す点が注目される。

iii) Staphcillin の *Sta. aur.* に対する抗菌力と接種菌量との関係

Staphcillin の *Sta. aur.* に対する抗菌力に及ぼす接種菌量の影響を PN-G のそれと比較観察した。No. 23 (PN-G 耐性) 株において PN-G では接種菌量の影響が著明なのに反し、Staphcillin では接種菌量の影響は殆どみられない。寺島株 (PN-G 感受性) において Staphcillin に接種菌量の影響が軽度のみられる。

更に、*Sta. aur.* PN-G 感受性の寺島株、FDA 株、PN-G 耐性の No. 6 及び No. 23 株を用い、Staphcillin の抗菌力と接種菌量の関係を 24~72 時間観察した結果は、観察時間によつて或程度の相異を認めるが、PN-G 感受性菌の場合に比し PN-G 耐性菌では Staphcillin の抗菌力に及ぼす接種菌量の影響は殆んどみられない。

iv) *Sta. aur.* (PN-G 感受性株) の Staphcillin に対する生残曲線

Staphcillin を所定濃度を含む寒天平板培地に *Sta. aur.* 寺島株を $1 \times 10^7/0.1$ ml づつ接種し、24 時間後のコロニー数を測定した結果は、Staphcillin の濃度によつて生残曲線を示した。

v) Staphcillin の *Sta. aur.* に対する抗菌力に及ぼす血清添加の影響

50% 血清を添加した培地を用い、Staphcillin 及び PN-G の抗菌力を測定し、無血清培地におけるそれと比較した。PN-G 感受性の寺島株及び耐性の No. 23 株いずれについても抗菌力に差異はなかった。即ち血清添加の悪影響はみられない。

vi) *Staphylococcus* 産生 Penicillinase (PN-ase) に対する Staphcillin の抵抗性

Sta. aur. No. 23 (PN-G 強耐性) 株を 37°C 18 時間培養後、PN-G を final conc. 600 mcg/ml となるように加え、37°C water bath 中に保つ。90' 後 4,000 rpm 5' 遠沈し、沈渣を pH 7.0 phosphate buffer 中に再浮遊させる。一部はそのまま (活性 PN-ase 原液)、他の一部は 56°C、30' 加熱 (不活性化 PN-ase 原液) する。この活性及び不活性 PN-ase 原液に PN-G (5 mg/ml) 又は Staphcillin (5 mg/ml) を等量加え、37°C water bath 中で加温し、一定時間毎にその一部を取り出し遠沈上澄中の PN-G 又は Staphcillin の濃度を毛細試験管内重層法 (*B. subtilis* 使用) により測定し、その破壊状況を観察した。

PN-G は PN-ase によつてかなり破壊され 80' 後には半減するが、Staphcillin は 80' 後も全然破壊されない。即ち Staphcillin は PN-G に比し、PN-ase に対する抵抗性ははるかに強いことを示す。

vii) *Sta. aur.* の Staphcillin に対する耐性獲得状況

Sta. aur. 寺島株を用い、Staphcillin、PN-G を所定濃度を含んだ Brain heart infusion broth に増量継代培養法によつて 48 時間毎に 40 代まで継代し、耐性獲得状況を比較した。Staphcillin は PN-G に比して *Sta. aur.* に対する耐性獲得が非常に低い成績を示す。

viii) *Sta. aur.* の Staphcillin 加培地継代による PN-G に対する態度の変化

PN-G 感受性の寺島株、強耐性の No. 23、No. 48 株

を用い、Staphcillin 加培地に継代後、PN-G の *Sta. aur.* に対する感受性がどう変るかを観察した。いずれの場合にも Staphcillin の耐性上昇と共に PN-G の耐性は上昇し、KNOX の報告しているような PN-G 耐性の喪失は認めなかつた。

(2) Staphcillin の筋肉内注射時における血中濃度

Staphcillin 1,000 mg, 500 mg を正常人に筋注した場合の血中濃度を枯草菌芽胞を用いた重層法で測定した。1,000 mg, 500 mg いずれの場合にも 30 分~1 時間でその濃度は最高となり、以後急激に減少して 4 時間後約 1/10 量になり、6 時間では殆んど消失する。

(3) Staphcillin の臨床成績

症例 1 SK, 53 才, ♂

病名：気管支肺炎

細菌：(i) *Staphylococcus aureus*

(ii) β -*Streptococcus*

菌の感受性：

	PC	EM	OM	TC	CP	S	LM
(i)	—	—	—	—	—	—	—
(ii)	±	—	+	—	—	—	—

経過：入院 1 カ月前より弛張性高熱続き、咳嗽、膿性喀痰あり、PC, SM, TC, CP などを使用したが無効。39°C 以上の弛張熱あり、入院す。入院時、胸部 X 線上両側中下肺野に陰影を認め、白血球数 10,700 で Neutrophilie あり、喀痰中に *Staphylococcus aur.*, *Streptococcus* を認む。血液培養は頻回実施したが毎回菌陰性。気管支肺炎と診断し、EM, KM などを使用したが無効。菌感性テストの結果上記の成績を得たので、入院 7 日目から Staphcillin 1 日 4 g (6 時間毎 1 g 筋注) を使用した処、Staphcillin 使用 2 日目に劇的に解熱して微熱程度となり、喀痰は漿液性となり、胸部 X 線上の陰影も概ね消失し、白血球数も 8,600 となつた。その後 OM の併用によつて経過観察中である。本症例は各種抗生物質がいずれも無効であつた耐性ブドウ球菌感染症に Staphcillin が著効を奏した 1 例として注目される。

症例 2 YS, 17 才, ♂

病名：脛骨骨髓炎兼敗血症

細菌：*Sta. aur.*

菌の感受性：PC EM SM TC CP S
— 卅 卅 — 卅 —

経過：上記疾患にて CM, EM に続き Staphcillin 1 日 4 g 使用したが、切開排膿を要し、一般状態良好となつたが、微熱持続し、5 日間の投与で中止した。Staphcillin の効果に関しては不明である。

症例 3 ST, 56 才, ♂

病名：糖尿病兼左足脱疽感染症

細菌：*Sta. aur.*

菌の感受性：PC EM SM TC CP S KM
— + + + 卅 — +

経過：重症糖尿病患者で左足脱疽感染症を合併し、Staphcillin 1 日 4 g 使用した処、使用後 6 日目に全身に掻痒感のない麻疹様発疹を認め、治療を中止した。発疹は治療中止後 2 日目より漸次消失し、僅かの色素沈着を残した。その後、本患者は糖尿病の経過も悪く、死亡している。副作用として発疹を来した点が注目される症例であるが、入院時のペニシリンテストは陰性であつた。

症例 4 KI, 75 才, ♀

病名：胆嚢炎兼胆石症

細菌：*Sta. aur.*

菌の感受性：PC EM OM TC CP S LM
— — — — — — —

経過：胆嚢炎と共に胆石痛発作あり、Staphcillin 1 日 4 g 投与を行なうもなお 1 回発作あり。12 指腸液所見はやや好転したが、注射部位疼痛が激しく、9 日間の使用で中止した。その後経過は概ね良好で半治退院す。Staphcillin の効果は胆石症の合併もあり判定困難である。

以上 4 例の耐性ブドウ球菌感染症に対する Staphcillin の臨床成績の概要を述べたが、特に症例 1 における臨床効果に注目したい。

Staphcillin の副作用としては全例にかなりの注射部位疼痛を認め、症例 3 に発疹を認めた以外には特記すべき副作用は認めなかつた。

(4) 白鼠の肝臓 d-アミノ酸酸化酵素に及ぼす Staphcillin の影響

白鼠の肝臓 d-アミノ酸酸化酵素に及ぼす PN-G, PN-V, Syncillin の影響については既に報告したが、今回 Staphcillin についても同様に観察した。WARBURG 検圧法により、Alanine test を用いて肝臓ホモジネート中の酵素活性を測定した。Staphcillin 100 mg 1 回注 2 時間後においても、100 mg 7 日間連続注射した場合においても、酵素活性は正常例と殆ど変動なく、阻害を受けない。この点 PN-G などの場合の阻害傾向と異なる成績を得た。試験管内阻害実験においても Staphcillin は PN-G などの場合にみられたような酵素活性の阻害傾向は示さなかつた。即ち、Staphcillin は PN-G などに比し本酵素に対する阻害はないものと推測されるが、詳細な点は今後の検討を要する。

総括及び結語

以上の成績を総括する。

1. Staphcillin は *Sta. aur.* に特に強い感受性を示

し、すべて 1.6~3.1 mcg/ml の最小発育阻止濃度を示す。

2. Staphcillin の *Sta. aur.* に対する抗菌力と接種菌量との関係を種々検討した。

3. Staphcillin の抗菌力に対して血清添加の悪影響はみられない。

4. Staphcillin は PN-ase に対する抵抗性が非常に強い。

5. Staphcillin の *in vitro* における耐性上昇は僅かにみられるのみで、耐性獲得は殆どみられない。また、Staphcillin 加培地継代による *Sta. aur.* の PN-G に対する態度の変化についても観察した。

6. Staphcillin の筋注時における血中濃度は 30 分~1 時間で最高に達し、後急激に減少して 6 時間後には消失する。

7. 4 例の耐性ブドウ球菌感染症に Staphcillin を使用して臨床成績を観察したが、1 例(症例 1)において各抗生物質が無効であるにも拘わらず Staphcillin が著効を治めた貴重な症例を経験した。

副作用として全例にかなりの注射部位疼痛を認め、1 例に発疹を認めた。

8. Staphcillin は Penicillin その他の抗生物質にみられたような白鼠肝 d-アミノ酸酸化酵素の阻害を示さない。

現状において、Staphcillin の *Sta. aur.* に対する優れた抗菌力は耐性ブドウ球菌感染症の治療に最後の手段としての意義が大きいと考えられるが、Staphcillin の有する種々の特性から更に今後の研究方向の発展が望まれる。

(51) Staphcillin の血中並びに臓器

内濃度及び臨床使用成績

(誌上発表)

大久保 保・岡本 緩子・藤本 安男

関西医大第 1 内科

私共は Dimethoxyphenyl-Penicillin 即ち Staphcillin (St. C) を諸種疾患患者に使用して、その血中濃度を測定し、又臨床効果を確かめ、且ブドウ球菌感受性を検討すると共に、ラットの臓器内濃度をも測定したので報告する。

先づ血中濃度では 15 例に力価 840 mg の St. C を筋注し、15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間の血中濃度を常培養法で測定した。平均値は 15 分で 10.6 mcg/cc、ピークは 30 分後にあり、15.8 mcg/cc であり、その後漸次下降しているが 6 時間後にも多くは測定可能範囲にある。

次にブドウ菌の各種抗生物質に対する感受性をディスク法でしらべた結果、PC 耐性のものが 31 株中 24 株で最も多く、次いでサルファ剤の 29 株中 22 株の耐性である。これらブドウ菌の PC, SC, St. C に対する感受性を 41 株につき稀釈法でしらべた結果、PC に対しては 25 mcg/cc 以上の耐性を示すものが 29 株で最も多く、SC に対しては 6.0 mcg 以上のものが 29 株で、St. C では 1.5~3.0 mcg/cc の間に大多数、つまり 24 株があり、それ以上の耐性菌が少い。

ラットに g 当り 6 mcg の St. C を注射し、その臓器内濃度を PC-G を g 当り 15 単位注射した場合と比較した。PC-G に比し St. C では上り方が少しおそく、殊に肝臓においておそいが、その他の諸臓器の濃度順位は PC-G と略々同様である。

St. C を肺結核の混合感染、気管支拡張症及び多発性下腿膿瘍に使用したが、1 例のクロランフェニコールの静注で著効後に使用して効果不明であつたもの以外は有効或は著効を示した。その 1 例を示すと、肺結核で、SM, PAS 及び INH を使用するも 38°C 前後の発熱持続し、喀痰中より結核菌以外に PC 耐性の *micrococcus* 及び PC 感受性の *Streptococcus* を得たので混合感染を考え、St. C 1 回 1 g 筋注を 8 時間毎に行なつた所、翌日より平熱となり喀痰量も著明に減少した。

副作用としては注射時疼痛を訴えるものが最も多く、19 例中 6 例に認められた。尚 1 例に注射後約 5 分で胸内苦悶感を来したが抗ヒスタミン剤の注射により短時間で軽快した。

以上の様に私共は注射用合成ペニシリンである St. C の吸収及び臨床的效果を検討したが、相当高い血中濃度が得られ、PC 耐性のブドウ菌にも St. C 感受性のものが多数あることを認めた。

(52) Dimethoxyphenyl-Penicillin

に関する研究

(誌上発表)

塩田 憲三・山本 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塩田内科

此の度、我々も注射用合成ペニシリン Staphcillin の提供を受けたので、その血中濃度、抗菌力及び臨床効果等について、我々の得た若干の成績を報告する。

1. 血中濃度

Staphcillin 1 g を 1.5 cc の生理的食塩水に振盪溶解し、健康成人男子の腎筋内へ注射し、注射後 30 分、1、

2, 4, 6 時間目に肘静脈より採血, その血清中の各濃度を鳥居氏重層法により測定した。

4 例について行なった成績は, 個体差はあるが注射後 30 分~1 時間で最高となり, 6 時間で殆ど消失する。平均値で示すと, 30 分 11.9, 1 時間 11.6, 2 時間 6.2, 4 時間 1.4, 6 時間 0.3 mcg/ml となる。

2. 抗 菌 力

我々の研究室で分離した黄色ブドウ球菌 72 株について, 稀釈法により Penicillin-G 及び Staphcillin に対する感受性を比較検討した。

その結果, 12 mcg/ml 以上の Penicillin-G 耐性の黄色ブドウ球菌 61 株の中, 57 株が Staphcillin の 0.75~6.0 mcg/ml により完全に発育が阻止されている。

3. 臨 床 効 果

我々の内科へ入院せる感染症患者 6 例を対称とした。投与方法は, Staphcillin 1 g を 1.5 cc の生理的食塩水に溶解し, 6 時間々隔で腎筋内へ注射した。

症例 1 肺膿瘍, 42 才, 男

(投与期間 17 日, 投与量 62 g)

昭和 35 年 11 月頃より 38°C 前後の発熱が 1~2 週間数度にわたり起り, SM 或は Ilotycin 等の使用で下熱した。昭和 36 年 2 月 16 日より 38~39°C の発熱持続, 咳嗽, 1 日 100 cc 前後の膿性痰を訴える様になった。喀痰中ブドウ球菌 (Pg 感受性 9.4 u/cc) 及び α 連鎖球菌 (Pg 感受性 0.4 u/cc) 証明。2 月 25 日入院, Chloromycetin 2 g/日 1 週間投与するも下熱せず。アレルギー発疹を生じた為投与を中止し, Staphcillin を使用する。

Staphcillin 投与 6 日後に完全下熱し, 喀痰も粘液性となり 1 日量 30 cc 前後に減少, 喀痰中のブドウ球菌も消失したので, 投与 11 日で Staphcillin を中止した。但し赤沈亢進, 白血球増加症は依然存在した。投与中止後 5 日目より再び 39°C 前後の発熱を生じ, 再度の投与は静脈内投与も含めて無効であった。胸部レ像にて右肺下部に巨大空洞形成を認めた。

症例 2 肺膿瘍, 30 才, 男

(投与期間 15 日, 投与量 56 g)

入院 1 カ月前より, 38°C 前後の発熱, 咳嗽, 悪臭を伴う膿血痰を訴う。左肺下野に弥慢性雲状陰影を認め, 赤沈 1 時間値 64, 喀痰 1 日量 150 cc, 喀痰中にブドウ球菌 (Pg 感受性 0.65 u/cc) 及び α 連鎖球菌 (Pg 感受性 1.0 u/cc) を証明す。Staphcillin 投与 4 日目に下熱し, 2 週間にて喀痰も消失した。赤沈 17, 胸部陰影の吸収も良好。但し投与中止後再び発熱膿性痰を訴え, Ilotycin を使用中である。

症例 3 肺炎, 27 才, 女

(投与期間 12 日, 投与量 43 g)

入院 5 日前より, 全身倦怠感, 咳嗽, 喀痰, 38~40°C の発熱, 胸痛, 呼吸困難を訴う。右肺下野に弥慢性雲状斑状陰影を認め, 赤沈 36~69, 白血球数 9,030, 喀痰 1 日量 60 cc, 喀痰中に α 連鎖球菌 (Pg 感受性 1.7 u/cc) 証明。

Staphcillin 投与 5 日目に下熱し, 喀痰は 10 日目に殆ど消失す。又赤沈 8~23, 白血球数 7,500 となり, 胸部陰影も吸収消失する。

但し, Staphcillin 使用 9 日目より四肢軀幹に発疹を生じ, 中止後 5 日目に消失す。又一時的発熱も自然下熱した。

症例 4 膿胸 (右), 56 才, 男

(投与期間 32 日, 投与量 130 g)

入院 20 日前より, 胸痛, 呼吸困難, 軽度咳嗽, 喀痰, 37~39°C の発熱を訴う。右肋膜腔に膿性貯溜液を証明。赤沈 129~141, 白血球数 11,400, 穿刺液中に γ 連鎖球菌 (Pg 感受性 0.16 u/cc) を証明。Staphcillin 筋注に肋膜腔内注入を併用。

Staphcillin 投与 4 日目に下熱し, 穿刺液量は 2 週間で 500 cc から 20 cc に減少し, 悪臭も消失した。赤沈 105~132, 白血球数 8,200 で, Staphcillin 投与を継続, 経過観察中である。

症例 5 慢性腎盂炎, 67 才, 男

(投与期間 24 日, 投与量 94 g)

約 4 カ月前より 38°C 前後の弛張熱を訴え, Achromycin, Ilotycin, Bicillin, Domian 等の投与を受けたが効果なし。両側腎臓部に圧痛を認め, 赤沈 60~126, 白血球数 16,200, 尿蛋白 (+), 沈渣白血球 (卅), 尿中にブドウ球菌 (Pg 感受性 0) 証明。

Staphcillin の投与にて, 下熱, 白血球数 8,700, 腹部抵抗消失, 尿所見の改善及び菌陰性化を見る。

症例 6 慢性腎盂炎, 19 才, 男

(投与期間 8 日, 投与量 30 g)

約半年前, 全身倦怠感, 腰痛, 排尿痛, 蛋白尿を訴え, 約 1 カ月間加療す。

1 カ月前より, 再び排尿痛, 残尿感, 頻尿, 血尿を訴え, Chloromycetin 1 g/日 10 日間の投与により自覚症状は軽快したが, 尿所見は改善せず。尿蛋白 (+), 沈渣白血球 (卅), 尿中にブドウ球菌 (Pg 感受性 7.8 u/cc) 及び連鎖球菌 (Pg 感受性 4.0 u/cc) 証明。

Staphcillin の投与にて, 前記細菌陰性となるも, 尿所見は変化なし。

本患は右側腎盂に変形拡張を認め, 尿培養にて数ヵ月後に結核菌を証明した。

4. 副 作 用

6例中1例にアレルギー性副作用を認めた。

本例は27才女の肺炎の患者で、蕁麻疹以外にアレルギー性疾患の既往症なく、 P_0 及びStaphcillin皮内反応は陰性であつた。

Staphcillin投与9日目より、主として四肢、背部、胸部、腹部に痒痒を伴う斑状発疹を生じた。但し手掌、足趾、顔面には発疹を認めず、腋窩、鼠蹊部に小リン腺腫脹を認めたが、その他の部位のリン腺腫脹及び肝脾腫脹は認めず、発疹はStaphcillinの投与中止により漸次消退し、中止後5日目には全く消失した。

なお、発疹の発生と同時に 37°C 前後の発熱が2~3日あつたが、投与中止後自然下熱した。

筋肉内注射の局所疼痛は、注射直後より数分間全例に訴えた。

(53) 新合成ペニシリン dimethoxy-phenyl-penicillin とペニシリナーゼ

(誌上発表)

川上 保雄・堀 正雄
昭和医大

吾々は昨年度の本学会で α -phenoxyethyl-penicillinがペニシリナーゼに対し、ペニシリンVやペニシリンGより抵抗が強いこと、特にペニシリナーゼ作用の初期段階に於て抵抗が強いことを報告した。今回はdimethoxyphenyl-penicillin (Staphcillin 及び Methocillin) のペニシリナーゼ抵抗性に就いて検討した。

普通ブイヨン或はpH 7.0の磷酸緩衝液にペニシリンとペニシリナーゼを加え、 37°C に30分、1時間半、3時間作用せしめ、次いで直に 100°C 水浴中で3分間処理し、枯草菌ペニシリナーゼを破壊、残存ペニシリンを鳥居氏重層法で測定した。

Penicillin G, α -phenoxy-penicillin 及び dimethoxyphenyl-penicillin 夫々の25 mcg/cc にペニシリナーゼ250 u/cc を加えた場合には penicillin G は30分で90%以上が破壊せられ、 α -phenoxyethylpenicillin (Syncillin) は50%が分解されたが dimethoxyphenyl-denicillin は殆ど分解せられなかつた。1時間半及び3時間では Penicillin G 及び Syncillin は更に分解せられたが、dimethoxyphenyl-penicillin は殆ど不変であつた。

更にペニシリンの量を変更し50 mcg/cc, 10 mcg/cc, 2 mcg/cc のものにペニシリナーゼ500 u/cc を加え同様に処理した場合も略同様であつて、penicillin G 及び Syncillin では各濃度とも30分で既に大部分が破壊さ

れていたが dimethoxyphenyl-penicillin では50 mcg/cc の場合は17.5%, 10 mcg/cc の場合は40%が破壊されたに過ぎない。然も此の度合は3時間後も同様であつた。然し2 mcg/cc では500 u/cc のペニシリナーゼで他のペニシリン同様分解せられた。

何れにしても dimethoxyphenyl-penicillin はペニシリナーゼに対し抵抗性が強いことが認められた。

(55) Dimethoxyphenyl Penicillin (Staphcillin) に関する研究

(誌上発表)

荻 間 勇・山作房之輔
荻 原 敬三・星野昭夫
新潟大学医学部木下内科教室

新しい注射用合成PCであるDimethoxyphenyl PC (Staphcillin) について、2, 3の検討を行なつた。

実験1 教室保存のコアグラゼ陽性ブドウ球菌の中、PC-G に対して100 mcg/cc以上の高度耐性株13株、1 mcg/cc前後の軽度耐性株2株、感受性株2株を209 Pを対照として寒天平板希釈法により感受性測定を行なつた。先づブイヨン培養液1白金耳を割線塗抹した際のStaphcillinの最小発育阻止濃度は、PC-G高度耐性株では1.56~3.12 mcg/cc、軽度耐性株および感受性株では0.78 mcg/ccで、PC-Gに対する耐性が高度になると共にStaphcillinの発育阻止濃度は若干上昇したが2~4倍に過ぎなかつた。次にブイヨン培養液を1万倍に希釈して1白金耳を割線塗抹した際には、PC-Gは高度耐性株に対しても0.78~1.56 mcg/ccの小量で発育を阻止し、接種菌量の多少により発育阻止濃度は64~512倍も変化した。軽度耐性株の発育阻止濃度の変化は4~16倍で小となり、感受性株では発育阻止濃度は接種菌量と無関係であつた。一方StaphcillinはPC-G耐性の如何に拘らず、ブイヨン培養液の塗抹時に比較して大体1/2濃度で発育を阻止したが、PC-Gに比し変化は僅かで、接種菌量と殆ど無関係であつた。以上の成績は接種菌量の多少により産生されるPC分解酵素の量が異なり、PC分解酵素の作用を強くうけるPC-Gは、耐性菌では最小発育阻止濃度は著明に変化した。同酵素非産生の感受性菌では変化せず、StaphcillinもPC分解酵素に安定な為、接種菌量と発育阻止濃度とは関係しないものと思われる。

実験2 Cup法により、*B. cereus*のPC-naseを作作用させた際の力価の変化を測定した。先づ100 mcg/ccのPC-GおよびStaphcillinに10 u/ccのPC-naseを 37°C で作用させた際の残存率はPC-Gでは15分後84