

2. 羊水, 臍帯血, 悪露中への移行濃度を測定したところ, 臍帯血中には母体血中の約 10 分の 1, 悪露中には約 20 分の 1 の濃度の移行が認められた。

3. 産婦人科の入院患者 15 名に本剤を投与し有効な成績を得た。

4. 副作用は全例に認められなかつた。

(9) 産婦人科領域に於ける CAF Morfolinacetato sulfate の使用経験

真柄正直・高瀬善次郎
直江光郎・吉田雄一
日本医大真柄産婦人科教室

今回, 我々は, クロランフェニコールの新しい水溶性エステルである CAF Morfolinacetato sulfate の提供をうけ, これについての 2, 3 の実験を行ない, 且つ産婦人科領域の感染症に使用し, いささかの知見を得たので報告する。

先づ, 血清中濃度は, 健常人に CAF Morfolinacetato sulfate (以後, CAF と略) 1g 及び, 従来のクロランフェニコール (CP) 1g を夫々筋注し cross over して比較した。これらの投与量は, 我々が教室に於いて投与する 1 回量をもつて基準とした。いずれも早期空腹時に, 各薬剤を筋注し, その後, 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 5 時間, 8 時間, それぞれ肘静脈から採血し, その血清中の各薬剤の濃度をカップ法の木村変法によつて, 枯草菌を検定菌として行なつた。血清中濃度の平均値は, 両者とも筋注後 30 分で最高値に達し CAF 13.0 mcg/dl, CP 12.3 mcg/dl の値を示している。筋注後 8 時間を経過しても CAF 2.27 mcg/dl, CP 2.1 mcg/dl の値を示している。

尿中濃度は, 筋注後 2 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間に採取して, 血清中濃度と同様な方法で測定した。その平均値は, CAF 2 時間値 11.8 mcg/dl で 8 時間後に於いても 3.4 mcg/dl, CP では 2 時間値 14.4 mcg/dl, 8 時間値 3.3 mcg/dl であつた。

次に, 羊水中, 臍帯血, 悪露中への移行濃度も, それぞれ枯草菌を検定菌として測定しているが, 羊水, 臍帯血は, その性質上, 同一患者から時間を追つて採取することは, 不可能であつて, 個々の患者から採取して測定したものを便宜上, 直線で結んだものである。

まづ, 羊水中濃度の成績は, 投与後 30 分で, すでに羊水への移行がみられ, 約 1 時間で 0.94 mcg/dl の値を示している。

次に, 臍帯血であるが, 羊水と同様に約 1 時間で最高

値に達し, 1.95 mcg/ml を示し, 健常人血清中濃度の約 6 分の 1 の濃度の移行がみられ, 母体に CAF を投与した際には, 胎児の血中にも移行し菌によつては, 有効な濃度を示していると思われる。

次に, 悪露中への移行濃度は, 同一患者から時間を追つて採取し, 測定したもので, 投与後 30 分後で移行がみられ, 3 時間後で 1.46 mcg/ml の値を示し, 健常人血清中濃度の約 10 分の 1 の濃度がみられ, 24 時間経過しても, 移行している事がみられた。

次に, 感染症及び術後感染予防に使用した 31 例である。

症例 1 から 11 までは, 子宮癌手術後に使用した例で, 従来, 子宮癌手術の際に, 尾骨, 或は陰断端部に, ドレーンを挿入し, 排泄を行なわないと骨盤死腔炎を起すと報告している人もあるが, 我々の教室では, 従来からドレーンを使用する事なく, 抗生物質を投与することによつて, 骨盤死腔炎を起した症例はない。今回も術後 3~5 日間 CAF を投与することにより, いずれも, 経過は良好であつた。又, 子宮筋腫手術後 2 例, 卵巣嚢腫手術後 1 例, 腹式帝王切開術後 1 例, いずれも感染予防に使用したものであつて, 経過は良好であつた。手術後の創傷感染に使用した 2 例中 1 例は, 投与総量 20g に至つても, その効果は, 期待出来なかつた。骨盤腹膜炎に使用した例では, 1 日 2g 投与し総量 8g で下熱, 白血球も減少, 自覚症状もなくなつた。

子宮癌手術後の腎盂膀胱炎に 3 例使用したが, これらは高度の耐性を有する菌が多く, 非常に治癒しにくいものであつて, 検出菌はグラム陰性桿菌がその主体となつており, 総量 4g の投与によつて, 下熱, 軽快したが, 尿中に於ける菌数の減少は, 認められても菌の消失は認められなかつた。術後原因不明の発熱に使用した 3~8g の投与によつて, いずれも, 下熱, 軽快した例である。

又, 腹式帝王切開術後の発熱, 及び産褥時の発熱に使用したが, 効果は全くなかつた。

結 語

1. 健常人について, 血清中及び尿中濃度を測定し, 従来のクロランフェニコールと cross over しその成績を比較した。

2. 羊水, 臍帯血, 悪露の移行濃度を測定し, 臍帯血は, 健常人血清中濃度の約 6 分の 1, 悪露は, 約 10 分の 1 の濃度の移行が認められた。

3. 無効例は, 創傷感染, 産褥時発熱であつて検出菌はいずれもブドウ球菌類であつた。

4. 副作用は, 筋肉注射で局所疼痛が激しかつた。

(10) 新しい合成 Pc 剤 “P-12” の研究

加藤康道・買手哲美・島崎日出基
齋藤 玲・中山一朗
北大第 2 内科

新しく合成された Penicillin “P-12” (5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl Pc) は 6-aminopenicillanic acid と 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazol carboxylic acid の acylation によつて合成され、経口、筋注及び静注による投与可能で、従来の Pc に耐性のブ菌にも試験管内並びに動物実験で強い抗菌力を示すと云われるもので、以下の点について検討した。

1) P-12 のブ菌に対する抗菌力

主として北大病院患者及び職員並びに小学校生徒の咽頭より分離したコアグラセ陽性のブ菌 108 株を用いて、平板稀釈法で P-12 に対する感受性を Pc-G, phenoxyethyl-Pc (以下, PE-Pc), dimethoxyphenyl Pc (以下, DM-Pc) のそれと比較した。培地はハートインフュージョン培地 pH 7.4 を用い各抗生物質は 100 mcg/ml から 4 倍稀釈で 0.1 mcg/ml となる様に稀釈し、ブイヨン 16 時間培養菌液 1 白金耳を接種して 24 時間培養後完全阻止の点を M.I.C. とした。Pc-G の感受性平均値は 3.28 mcg/ml で PE-Pc では 0.84 mcg/ml, DM-Pc では 2.84 mcg/ml, P-12 では 1.36 mcg/ml であり Pc-G>DM-Pc>P-12>PE-Pc の順であつた。又これらの感受性分布が対数正規型をなすと仮定した場合の σ は Pc-G は 1.31, PE-Pc は 1.02, P-12 は 1.0, DM-Pc は 0.71 で P-12 は DM-Pc と共に菌株による感受性のばらつきが比較的小さい。尚これらの結果を用いて各 Pc 間の交叉耐性を検討してみると P-12 と Pc-G には $r=0.21$ で相関がなく従つて交叉耐性が成立しないが、P-12 と DM-Pc, P-12 と PE-Pc の間は $r=0.45$ で一部交叉耐性が成立する様である。Pc-G と DM-Pc は $r=0.42$, Pc-G と PE-Pc は $r=0.57$, DM-Pc と PE-Pc では $r=0.45$ であつた。

2) 血中濃度と尿中排泄

P-12 と PE-Pc を cross over して空腹時 5 人の健康成人男子に各 250 mg 単独経口投与し以後 6 時間までの血清濃度と 8 時間までの尿中排泄量を測定した。一般に P-12 では peak は 1/2 時間目にあつて平均 0.95 mcg/ml であり、PE-Pc は 1~2 時間目にあつて平均 1.65 mcg/ml であつた。P-12 は 4 時間目以後は測定限界値以下であつたが PE-Pc では 4 時間目にも 0.5~0.1 mcg/ml の値を示した。尿中回収率をみると P-12 では 8 時

間目までは平均 36.5 mg (14.6%), PE-Pc では 113 mg (46.2%) であり P-12 は後者の 1/3 程度であつた。

3) 臓器内濃度

体重 100~150 g のウイスター系ラツテに P-12 を 20 mg/kg, PE-Pc を 10 mg/kg を経口投与して以後 2 時間までの臓器内濃度を重層法で測定した。各時点 3 匹の平均をとる。P-12 では血清濃度に比較して肝、腎に高く証明されたが肺、筋、pouch、膿では証明されなかつた。PE-Pc ではこれに較べて腎に極めて高く、次いで血清及び肝で、肺、筋、pouch、膿でも僅かに証明された。脾、脳では両者共全く証明出来なかつた。

4) P-12 の蛋白結合について

透析法 (セロファンバッグによる) 及び限外濾過法によつて P-12 と Pc-G の蛋白結合率を人血漿と馬のアルブミンを用いて比較してみると Pc-G では約 50%, P-12 では約 80% で、P-12 は高い蛋白結合を示す。

5) P-12 を重層法で測定する場合の血清の阻止帯に及ぼす影響

P-12, Pc-G を pH 7.2 の Phosphate buffer 及び人血清で 100 mcg/ml から 4 倍稀釈で 6 段階の稀釈系列を作り、重層法で 16 時間後判定すると、Pc-G では両者に殆んど差がないが P-12 では差が大ききことに低濃度で血清の方の阻止帯が短かく出た。これは P-12 が血清蛋白と結合して一部不活性化された状態で存在するためと考えられる。血中濃度、臓器内濃度測定の際 PE-Pc に較べて低値を示した事は 4) 及び 5) で見られた蛋白結合による不活性化が問題になるものと考えられる。

6) 臨床成績

10 例の内科的感染症 (6 例のブ菌感染症を含む) に P-12 を 1.5~1.0 g 投与して全例に有効と認められるが殊にブ菌を証明した 5 例の化膿性扁桃腺炎に著効を示し、又咯痰中にブ菌を認めた急性肺炎にも 1 日 250 mg 5 回計 1.25 g の筋注 10 日間継続で自覚症状の軽快、陰影の縮少及び血沈値の改善等有効な結果が出た。副作用には著しいものがなかつたが筋注した全例に局所痛の訴えを認めた。

(11) 新合成 Penicillin 製剤, P-12 について

上田 泰・長谷川勢・松本文夫
中村 昇・齋藤 篤・野田一雄
東京慈恵会医科大学上田内科

あらたに創製をみた合成 Pc 製剤である 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl-Penicillin (P-12) について各種菌株に対する感受性、血中濃度、臓器内濃度、臨床成績

について検討を加えたので報告する。

まづ各種呼吸器感染症患者喀痰から分離した病原性ブドウ球菌 42 株について本剤に対する感受性を測定し、同時に Pc-G, Phenoxymethyl-Pc, Phenoxyethyl-Pc, Dimethoxyphenyl-Pc に対する感受性を測定して比較した。Pc-G, Pc-V, PE-Pc に対し高度耐性を有する菌株は本剤に対しすべて良い感受性を示し、DMP-Pc においても同様感受性は良好であるが、本剤はこれより更に良い感受性を示す。以上の成績を感受性別の株数によるパーセントであらわすと、Pc-G, Pc-V, PE-Pc では耐性株が多くみとめられるが、DMP-Pc ではほとんどの株が 2.5 mcg/ml の感受性を示し、MPI-Pc はさらによく 0.85 u/ml の株が最も多い。同様の感受性測定を Tc, CP, EM, OM, Nb, KM について行ない、感性株、耐性株に分け比較すると、Pc-G に耐性を有するブドウ菌は Tc, CP, EM 等にも耐性を有するものが多いが、MPI-Pc には全株がすべて良い感受性を示した。

次に呼吸器感染症患者から分離した肺炎球菌 21 株について本剤に対する感受性を測定し、同時に行なった Pc-G に対する感受性と比較すると、本剤よりも Pc-G の方が感受性のよいことが知られる。即ち MPI-Pc も他の合成 Pc と同様に Pc-G によい感受性を示す菌株に対してはかえって感受性の鈍である傾向を有する。

本剤の血中濃度を鳥居・川上氏重層法により溶連菌を検定菌として測定し、Pc-G の同量を cross over した成績と比較すると、250 mg 筋注では健康者成人 3 例の平均値ではピークは 30 分値にあつて Pc-G よりやや高い濃度を示すが、2 時間値以後は極めて低く、早期に消失をみる。500 mg 筋注の場合の 3 例平均値でもピークは同様 30 分値にあり可成り高い値を示すが、2 時間以後は急激に下降し濃度の低下が早い傾向が得られた。さらに本剤の経口投与では 250 mg, 500 mg 各 3 例づつ cross over した成績についてみると共にピークは 1 時間値にあり、筋注時に比して濃度は極めて低く、4 時間、6 時間値はさらに著しく低くなり、本剤の経口投与が筋注に比して劣ることを示している。

また健康ラット 3 匹を 1 群として 5 mg を 1 回筋注した際の肺、肝、腎、脾における臓器内濃度を測定し血中濃度と比較すると共に、Pc-G について同様に行なった成績と比較すると、MPI-Pc のピークは 15 分～30 分値にあり、いずれも Pc-G の値と大差はないが、以後の臓器内濃度の消失がやや早いことが観察される。

終りに本剤を諸種の内科系感染症 7 例に使用し、次の如き成績を得た。即ち、子宮癌手術後の急性腹膜炎に対して無効であつたほか、腎盂腎炎、胆のう炎、扁桃炎、癰腫など 6 例全例に有効の結果を得た。また副作用は筋

注例 1 例において注射局所の疼痛を訴えた以外認むべきものはなかつた。

(12) 耐性ブドウ球菌感染に対する P-12

石山俊次・隅田正一・武田盛雄
関東通信病院外科

半合成ペニシリン P-12 について血中濃度、病巣ブドウ球菌の感受性、及び臨床成績について述べる。

先ず血中濃度について、検定の方法はカップ法を用い、試験菌は *Sarcina lutea* を用いた。P-12 250 mg 筋注の場合の血中濃度についてみると、30 分で 3 mcg/ml に達し、1 時間で 1.32 mcg/ml, 2 時間で 0.25 mcg/ml, 4 時間では血中に証明されなかつた。

500 mg 経口投与では 30 分で 2.5 mcg/ml, 1 時間で 2.6 mcg/ml, 2 時間では 0.78 mcg/ml で、4 時間では血中に証明されない。

250 mg 経口投与では 30 分で 0.7 mcg/ml, 1 時間で 1.25 mcg/ml, 2 時間で 0.4 mcg/ml で、経口投与では Peak は投与後 1 時間に現れる。

次に外科的感染症から分離したブドウ球菌の P-12 に対する感受性分布を液体稀釈法によつて検べると、最小阻止濃度が 0.156 mcg/ml のものが 43.4%, 0.312 mcg/ml のものが 43.4% であり、全例の 80% 以上が最小阻止濃度 0.156 mcg/ml～0.312 mcg/ml の所にある。これを同一の菌株について Dimethoxy-phenyl-Pc 及び Pc-G について検したものと比較すると、Dimethoxy-phenyl-Pc では、最小阻止濃度は 1.56 mcg/ml のものが 30.4%, 3.12 mcg/ml のものが 47.8% で、その大部分のものが最小阻止濃度 1.56～3.12 mcg/ml にある。即ち P-12 は Dimethoxy-phenyl-Pc に比較して略 5～10 倍の抗菌力を示す。

P-12 の分布は Pc-G の低濃度の部分に相当すると考えられる。

臨床例 8 例の成績についてのべると、有効例は 8 例中 6 例、無効は 2 例であつて、P-12 はかなり臨床効果を期待することが出来ると考えられる。

(13) 小児科領域における P-12 の使用経験

藤井良知・紺野昌俊・松崎光子
東大分院小児科

新しい半合成 Penicillin P-12 の小児科領域における血中濃度、尿中排泄率、菌感受性及び臨床成績についてしらべたので報告する。

まず血中濃度、測定法は藤井の微量定量法で検定菌としては、*Streptococcus hemolyticus* California No. 1 strain を使用した。同菌の P-12 に対する感受性は Tube dilution method で 0.05 mcg/cc である。乳児 2 例、幼児 3 例の計 5 例について各々 6.25 mg/kg の経口投与及び 6.25 mg/kg と 12.5 mg/kg の筋肉注射により Triple cross over を行なつた。それぞれ投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間及び 6 時間について血中濃度を測定しておく。平均値について比較検討すると、次のスライド (略) のようになる。

これで見ると、黒い実線で示した 12.5 mg/kg の筋注では注射後 30 分で 5.5 mcg/cc の Peak を示しその後急速に減少の傾向を示し、1 時間値で 2.6 mcg/cc と半減し、6 時間では 0.28 mcg/cc と低くなる。白い実線で示した 6.25 mg/kg 筋注では注射後 30 分で 3.7 mcg/cc の Peak を示し、その後かなり急速に減少し 4 時間値では約 0.2 mcg/cc ときわめて低くなる。注射後 4 時間ではすでに 5 例中 3 例に血中濃度が証明されなかつた。このことから考えると、P-12 の使用量は初め云われた Dimethoxyphenyl penicillin の 1/4 量 1 日 25 mg では不充分のようで、その倍量の 50 mg/kg が必要であると思われる。点線で示した 6.25 mg/kg の経口投与では 1 時間で約 1.3 mcg/cc の血中濃度を示し、筋注剤に比してその値は低く、服用後 2 時間の血中濃度では約 1.5 mcg/cc のゆるやかな Peak を示し同量の筋注剤の値より高くなつており、その後は暫時減少し 6 時間で消失する。

尿中排泄率は、幼児乳児各々 1 例についてしらべてあるが、乳児例では 4 時間までの尿中排泄率では 25.1% となり、幼児例では 6 時間までに 23.7% の排泄がみとめられた。これらの尿中排泄率は P-12 の血中濃度が比較的速く消失するのに比較すると、かなり低いと思われ、P-12 の尿中への移行は本来悪いものであるか、又は P-12 の体内代謝に独特なものがあることを意味しているものと考えられる。

次は感冒患者の咽頭より分離したコアグラセ陽性菌 45 株の Penicillin V, α -Phenoxyethyl Penicillin, Dimethoxyphenyl Penicillin 及び P-12 に対する感受性について述べる。P-12 に対する感受性は 0.1 mcg から 6.25 mcg/cc の間にあり、1.56 mcg/cc 以上のものわずか 9 株をのぞいて 80% は 0.78 mcg/cc 以下であつた。P-12 と Penicillin V, α -Phenoxyethyl Penicillin 及び Dimethoxyphenyl Penicillin との交叉耐性をしらべると、Penicillin V, α -Phenoxyethyl Penicillin では著明な交叉耐性はなく、Dimethoxyphenyl Penicillin との間には交叉耐性があるようである。

次に一般に Penicillin の適応症であると云われている小児の急性感染症 27 例に P-12 を使用した成績を述べる。P-12 使用法は 25~50 mg/kg を 1 日 4 回に分けて筋注又は経口投与した。尚小児の急性気道感染症はその殆んどが、ウイルスによるものであり、咽頭の病原性細菌は 2 次感染としての意義が大きいので P-12 の使用にあつては使用前に、咽頭の病原性細菌をしらべて検出された細菌と臨床効果との関係もあわせてみた。急性鼻炎の 1 例は有効、急性咽頭炎 10 例では 8 例に有効、急性扁桃炎の 4 例は全例有効、急性気管支炎 9 例では 6 例に有効、患部より菌を検出した 1 例の筋注と 2 例の膿皮症では筋注は無効、膿皮症では有効となつておる。先ほど述べたように、検出された病原性細菌と臨床効果との関係をみると、菌では 9 例中 7 例に有効でこれは P-12 の菌に対する感受性試験とほぼ一致する成績であると思う。合計 27 例中 21 例に有効で有効率 77.8% の成績をみた。副作用は 1 例下痢を起したものがあつたが、特に投薬を中止するほどではなかつた。

念の為に P-12 を使用した期間に急性感染症で対症療法のみを行なつた 35 例を対照群としてまとめると、35 例中有効例 9 例、有効率 25.7% となり検出された菌についてみても 9 例中 7 例は無効となり明らかに P-12 を使用した方が良いという結果が出た。

P-12 に対する Control の意味で広領域 Penicillin Vicillin (6 D- α Aminophenylacetamido penicillanic acid) の血中濃度を測定した。乳児には 25 mg/kg、幼児以上 15 mg/kg を経口投与した成績をみると、2 時間目に Peak を有しかなり長時間持続するようである。

幼児 1 例についての尿中排泄率は 2 時間までに 17%、8 時間までに 24.6% でこれも P-12 と同様に尿中への排泄はあまり良いとは思へなかつた。

菌に対する感受性は 0.03 から 50 mcg/cc の間でありかなりばらつきがめだつたのは本剤がベニシリナーゼにより分解されるためでもあろう。Penicillin V 及び α -Phenoxyethyl Penicillin との間には交叉耐性が存在するが、Dimethoxyphenyl penicillin 及び P-12 との間には交叉耐性はみとめられなかつた。

(14) 半合成 Penicillin P-12 の小児科領域に於ける臨床的検討

中 沢 進・岡 秀

大 石 久・佐 藤 肇

昭和医大小児科、荏原病院小児科

新 井 蔵 吉

昭和医大中検細菌部

新合成耐性菌治療用 Pc, Staphicillin V (P-12) を

使用して一連の基礎的、臨床的研究を行ない、現在迄に次の結果を得ることが出来た。

1) 新生児並びに以後の小児から分離した病原性菌 140 株、中 137 株は本剤の 1.2 mcg/ml 以下の濃度によつて発育が阻止され、Pc-G, SM, Tc 高度耐性菌も一様に本剤に対して感性であり、耐性獲得株は発見されなかつた。

2) 1 回 250~500.0 mg 内服時の学童平均血中濃度の peak は 1 時間目の 1.64~2.22 mcg/ml であり、5~6 時間目には測定不能に終つた。

3) 1 回 250.0 mg 筋注時の学童血中濃度平均値の peak は 30 分値の 5.3 mcg/ml であり、同量内服時の peak の約 3 倍高い濃度であつた。

4) 主として Pc-G 耐性菌を起因菌と目される小児急性感染症の 26 例を本剤の内服、28 例を筋注を主体として治療し、使用用量の少なかつたために治療効果の疑問に終つた 1 例を除く、54 例中 53 例に明らかに本剤によると思われる治療効果を確認することが出来た。

5) 治療の対照となつた小児は内服に際しては幼児、学童期の症例であり、この際の使用用量は 1 回 0.25 g (1 cap.), 1 日 0.5~1.0 g, 投与日数 3~7 日, 使用総量 1.5~5.0 g であつた。

6) 筋注群には新生児、乳児期の小児も多数入っており、1 回の使用用量 0.125~0.25 g, 1 日量 0.25~0.75 g (1 日 1~3 回注射), 注射日数 2~9 日, 注射総量 1.75~5.0 g であつた。

7) 急性化膿性淋巴腺炎は本剤の 1 回約 8.0 mg, 1 日 1 回約 80 mg, 1 日 1 回の連続局処注入によく反応して好転した。

8) 以上の内服並びに筋注間に本剤によると思われる特記すべき局処的並びに全身的副作用の出現には遭遇せず、筋注時の疼痛も比較的軽度であり、連続注射に困難を感じた症例はなかつた。

(15) スピラマイシンの基礎的ならびに臨床的研究

真下啓明・原田敏雄・清水喜八郎
島山正己・国井乙彦・山田栄八郎
陣立恒夫・島田 馨

東大田坂内科

ロンブーラン社の新抗生物質 Spiramycin について、基礎的ならびに臨床実験を行なつたので報告する。

(1) Spiramycin の吸収、排泄

成人健康男子 5 人に Spiramycin 500 mg を 1 回経口投与し、投与後 1, 3, 5, 7 時間の血中濃度および尿中

排泄量を測定した。方法は溶連菌 COOK 株を用いる鳥居の重層法によつた。

血清濃度は、5 名の平均で 1 時間値 0.8 mcg/ml, 3 時間値 1.4 mcg/ml と 3 時間で最高値を示し、以後漸次下降し、7 時間値においてもなお 1.2 mcg/ml の比較的高い値を示した。

尿中へ排泄は、1, 3, 5, 7 時間目に採取した尿排泄濃度は、それぞれ 13.5 mcg/ml, 62.5 mcg/ml, 135 mcg/ml, 82.5 mcg/ml で、総量では 7 時間目までに合計約 30 mg の排泄がみられ、投与量の約 6% の排泄をみた。

(2) Spiramycin の臓器内濃度

ウサギに Spiramycin 100 mg/kg を筋注し、筋注後 1, 3, 5, 7 時間に、それぞれ 3 匹を 1 群として、全採血により殺し、肺、肝、脾、腎、筋肉の一定量を取り、これに燐酸緩衝液を 5 倍量加えて homogenize し、遠沈後その上清の濃度を測定した。

血清濃度は、1 時間値 12.5 mcg/ml, 3 時間値が最高の 13 mcg/ml を示した。その後次第に減少し 7 時間目には 4.3 mcg/ml であつた。

臓器内濃度は、肺および脾の濃度が比較的高く、肝の濃度が比較的低値を示した。すなわち、肺では、3 時間値 36.5 mcg/g で最高、7 時間目になお 13 mcg/g であつた。脾では 3 時間値 30 mcg/g で 7 時間値は 14 mcg/g であつたが、肝では最高は 3 時間値の 7 mcg/g で、7 時間値は 0.5 mcg/g にすぎなかつた。

(3) 蛋白結合率

Celophan-bag 透析法により、Spiramycin の蛋白結合率を測定したが、48 時間透析後の結果 27% の結合率で、この値は大體 SM と同じ程度の値を示した。

(4) Spiramycin の胆汁内排泄

イヌを用い、胆別後、総胆管にカテーテルを挿入して、胆汁を流出せしめておき、これに 150 mg/kg の Spiramycin を筋注、筋注後 30 分、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 時間の流出胆汁中の Spiramycin 濃度をブドウ球菌 209 P 株を用いた、カップ法により測定した。

血中濃度は、1 時間が最高で 28 mcg/ml で、4 時間で痕跡程度を示した。これに対し、胆汁内濃度は 30 分で 55 mcg/ml であつたが、1 時間後には 470 mcg/ml で、2 時間値は最高の 650 mcg/ml と血中濃度に比して圧倒的に高値を示した。

(5) ペニシリン耐性ブドウ球菌の Spiramycin 感性

最近臨床的に得られた、黄色ブドウ球菌で、栄研 Disc 法により、ペニシリン耐性と判定された 23 株について、倍数稀釈系列法により、Spiramycin の最小阻止濃度を測定し、Pc-G と比較した。Pc-G に対する感性は 1.6 から 100 mcg/ml まで分布していたが、これに対し Spi-

ramycin の感性は、3.2 から 6.3 mcg/ml までのものが殆んどであった。

Pc-G 高耐性株に対しては、感性がすぐれているが、Pc-G 感性株に対しては、むしろ劣ると考えられた。

以上基礎的実験から、本剤は 500 mg 経口投与後の血清濃度は、比較的 low、しかしながら、持続性が認められ、臓器内濃度では、肺および脾に比較的高く、肝においては低い値が示された。これは他の抗生剤とやや異つた態度と考えられた。しかし胆汁内濃度は、それにもかかわらず、Pc, EM と同様多いと考えられた。

又蛋白結合率も比較的 low 群に属すると考えられる。又臨床材料の耐性ブドウ球菌に対する最小阻止濃度は、3.2 から 6.3 mcg/ml の間であり、従つて臨床応用に際しても比較的少量の投与が必要かと思われる。

臨床的研究。当科入院患者の 7 例に Spiramycin を使用し、その臨床効果、副作用などについて検討した。

すなわち、3 例の亜急性細菌性心内膜炎、2 例の腺熱、気管支肺炎、術後感染症、各 1 例に使用した。1 日の投与量は 1.5~4.0 g である。第 1 の亜急性細菌性心内膜炎は血中より *Streptococcus viridans* を検出し、Spiramycin の投与により下熱、流血中の菌の陰転化を認めた著効例で、第 2 の例は、血中に *Streptococcus viridans* を証明し、Spiramycin を 1 日 2 g 投与して、下熱傾向、流血中の菌の陰転化をみたが、2 週頃より再び発熱し Pc を併用して下熱傾向を示したが、3 度熱の上昇傾向をみたので Spiramycin を 4 g に増量して Pc との併用により下熱軽快した例である。

最後の例は、起因菌不明であつたが、Spiramycin では下熱せず、EM と Steroid により軽快した例である。

腺熱についての応用は、1 例では PAUL-BANNELL 反応で腺熱と診定した例であるが、扁桃腺に潰瘍を形成し、咽頭培養で多数の *Staphylococcus aureus* を証明した例で、これを指標として Spiramycin 1 日 2 g 投与して、1 週後の咽頭培養で、菌の陰転化を認め、同時に下熱、臨床的改善も認めた。他の 1 例は Spiramycin 投与で、下熱等の臨床的改善は認められなかつた。

気管支肺炎の 1 例は、喀痰中に *Streptococcus viridans* および *Neisseria* を圧倒的多数認め、喀痰、咳嗽を主徴とした患者で、Spiramycin 投与により、臨床症状の改善と、当初の菌の消失をみたが、後にグラム陰性の桿菌が認められた例である。

術後感染症の 1 例は肋骨カリエスの術後、熱が次第に出現し、39~40°C の弛張熱を呈した例で、混合感染の疑いで Spiramycin を使用した例であるが、下熱傾向は認められず、無効と考えられた。

以上 7 例の臨床例から、大体予期された効果が得られ

たものと考えられる。又副作用としては全くなく、胃腸症状、発疹などは認められなかつた。

(16) スピラマイシンに関する研究 (続報)

北本 治・滝上 正
深谷 一太・野村 孝義
東大伝研内科

Spiramycin SP の基礎的及び臨床的成績の一部については、私達は既に昭和 34 年 6 月の本会東日本支部総会において発表した。今回は、その後に得られた成績を補足して、更に発表する。

SP の各種 pH における安定度を検討すると、pH 8.0 の緩衝液に SP 及び Erythromycin EM を 100 mcg/cc の割合に溶かして、それを室温に放置し、逐日、抗菌力を測定した場合、SP, EM 共に pH 8.0 ではかなり安定であり、SP は 35 日後にも殆ど力価の低下を示さないのに反し、EM は約 10% の低下を示した。人工胃液 (pH 1.5) 中においては SP は 3 時間後 100%、10 時間後 47% の力価を保存したにもかかわらず、EM は溶解と同時に急激な力価の低下を認め、10 分後で既に 2.8% に低下した。

A, B, C の健康人に SP 錠剤 1.5 g 宛 1 回経口投与後、2~5 時間後に血中最高濃度 2~4 mcg/cc に達し、又 1 g 宛 8 時間間隔 3 回投与では、その血中濃度は蓄積傾向が認められ、18 時間後には最高 4 mcg/cc の値を得た。

細菌性赤痢治療に当り、コリスチンと SP との交互投与を行なつた際の SP の血中濃度を毎日一定時 (午前 10 時) に採血して、209 P を被検菌とする重層法により、コリスチンの影響をうけないようにして測定した。1 日 0.5 g、即ち 0.25 g 宛 2 回投与では 0.1~0.3 mcg/cc、1 日 1 g 投与即ち 0.5 g 宛 2 回投与では 0.16~1.6 mcg/cc に達した。又、SP 単独で 1 日 2 g、即ち 0.5 g 宛 4 回投与と同様にして測定すると 0.06~0.9 mcg/cc となり、症例により一致しなかつた。

マウスに SP 錠剤を細砕して浮游液としたものを約 250 mg/kg 胃内に直接投与して、逐時、臓器内濃度を測定すると、肝および肺には血中濃度をはるかに越えて高濃度 (1 時間後、肝 12.5 mcg/g、肺 13.5 mcg/g、血清 0.3 mcg/cc) を認めたが、腎においては低値にとどまつた。

マウス肝による SP の不活性を、従来より私達が行なつて来た方法により施行すると、2 時間後では 36~72% に低下するのを認めた。

赤血球吸着性についての検討では、赤血球濃度の高い