

(31) 静注用合成 DMP-PC が著効を みた耐性ブドウ球菌感染例につ いて

(誌上発表)

堂野前維摩郷・螺良英郎・岸本 進
平尾文男・正木 繁

大阪大学第3内科

静注用合成 DMP-PC の使用症例については昨年度本学会において PC-G を始め数種抗生物質に耐性を示したブドウ球菌敗血症に1日7gに及ぶ大量を筋、静注によつて治療せしめえた貴重な症例を報告したが、その後3例の耐性ブドウ球菌症に用いて著効をみた。第1症例は、12才男子、骨髄炎から耐性ブドウ球菌による肺炎を併発したものに、各種抗生剤が無効で DMP-PC 1日4gの筋注を行なうことによつて下熱、肺炎様陰影の完全消失をみ全治に導きえた。本例において興味あることは本剤使用開始15日目に筋注直後に一過性の悪感戦慄を伴う発熱があり、その後全身に発疹をみ、これらは明らかに本剤使用に伴うアレルギー現象と解せられたが、中止によつて速かに副作用の消失をみた。

第2症例は Impetigo herpetiformis に合併した耐性ブ菌による全身皮膚膿疱及び頸部の握りこぼし大の癩に対する本剤の筋注が著効をみた症例である。本例においては副作用はみられなかつたが、興味あることとして癩からの菌検出において使用開始10日目の分離菌で、10u/ml以上の軽度耐性上昇をみた点である。第3症例は咽後膿瘍から耐性ブ菌による肺炎を併発した例に本剤を使用、下熱、呼吸困難の軽減など効果を認めえた。本例においても副作用の発現は認めえなかつた。

(32) DMP-PC の小児科領域に於け るその後の臨床経験

(誌上発表)

藤井良知・市橋治雄
紺野昌俊・松崎光子
東大分院小児科

DMP-PC の乳幼児に於ける血中濃度、尿中排泄量、Coagulase 陽性菌に対する感受性、及び臨床使用成績については、既に第9回日本化学療法学会総会に於いて発表した。今回はその後の臨床経験を主として報告する。DMP-PC の使用量は各々100mg/kgとし、1日4回に分けて筋注した。

DMP-PC を使用した小児の急性感染症は、計56例

で、このうち急性咽頭炎12例中、有効9例、急性扁桃炎7例中有効5例、気管支炎14例中有効10例、肺炎15例中有効12例、有効率75.0%となつている。この様な小児の急性感染症は、その殆んどが原発的にはウイルスによる感染であり、咽頭から検出される病原性細菌は2次感染菌としての意義の大きいことから、これらの検出された病原性細菌と臨床効果との関係をしらべたが、溶連菌を検出した5例では全例に有効、Coagulase 陽性菌を検出した26例では18例に有効、肺炎球菌を検出した2例は2例共有効、インフルエンザ菌は4例中2例有効、となつている。

肺炎に膿胸を合併し、胸腔より菌を検出した1例では有効、水頭症手術後に合併した菌性急性化膿性髄膜炎の1例では無効であつた。

急性頸部淋巴腺炎の2例、膿皮症の4例でも全例に有効であつた。以上まとめると総計56例中有効例43例、有効率76.8%となる。

以上の症例の中、代表的なものについて説明する。

小○善○, ♂, 1才11月, 昭和37年3月5日鼻汁を伴つて発熱、マイシリンの注射を受けたが下熱せず、翌6日には39.5°Cの発熱、咳嗽を見、朝マイシリン、夕方CM250mgの筋注を受けたが軽快せず、同月7日には呼吸困難を生じ、再びCM250mg宛朝夕2回の注射を受けたが、症状は改善されず、8日、当科に入院した。右胸部に有響性の水泡音を聴取、胸部X-Pでも右上葉に陰影を認め、白血球14,400、咽頭培養でCoagulase 陽性菌と溶連菌が検出され、急性肺炎と診断された。酸素吸入と併せて、DMP-PC 1.0g/dayを1日4回に分けて筋注した。入院翌日(9日)より下熱傾向、呼吸困難改善を認め、10日には平熱となり、呼吸困難もとれ、DMP-PCを5日間、計5.0gで投与を中止した。有効と考えられた症例である。入院後7日目(14日)の咽頭培養でCoagulase 陽性菌及び溶連菌は検出されなかつた。

細○千○, ♂, 7才3月, 先天性心房中隔欠損を伴つた患児で昭和37年1月20日咳嗽を以つて発病、Penicillin Vの投与を受けていたが咳嗽去らず、次第に発熱、呼吸困難を伴い1月23日、発熱38.1°Cで来院、左胸部に捻髪音を聴取、X-Pでも陰影を認め、急性肺炎の診断で入院した。白血球18,600、咽頭培養によりCoagulase 陽性菌の検出を認めた。O₂吸入と併せて、24日よりDMP-PC 2.0g/day 1日4回に分けての筋注を行ない、48時間後の26日には平熱、呼吸困難もなくなつた。DMP-PCは4日間、総計8gの使用で、投与を中止した。投与中止後48時間の咽頭培養では、Coagulase 陽性菌を証明出来なかつた。

近○政○, 8, 8月, 昭和37年2月14日, 発熱, 咳嗽を以つて発病, Penicillin, CM等の注射を受けていたが, 改善されず, 2月17日, 鼓腸及び呼吸困難著明, 顔面蒼白, 脈搏極めて微弱, 左胸部で呼吸音, 弱く, 打診上短, 全くの危篤状態で入院した。胸部 X-P で左肺野に著明な陰影を認め, 肺炎+膿胸と診断された。点滴輸液, 酸素吸入と同時に, DMP-PC 1.0g/day を1日4回に分けて筋注, 意識不明の状態が24時間続いたが, DMP-PC 使用后, 48時間で急速に下熱, 6日目より笑顔を見せ始めた。肋膜穿刺により, 排膿を実施 Coagulase 陽性菌を認めたが, DMP-PC 14日間総計 14g の使用で治癒した。

このように重症な急性菌感染症で, Penicillin, Mycillin, または Chloramphenicol 等により治療を行なつたが無効であり, DMP-PC が有効であつたということは, Penicillinase で分解され難い DMP-PC が耐性菌感染症に対して, 治療上価値があることを物語つていふと考えられる。

DMP-PC の使用例で, 病原性細菌の検出を行なつたものの中, 16株の Coagulase 陽性菌について, Disk法で, 従来の Penicillin に対する感受性をしらべた。Penicillin に対して耐性の強かつたものは10例あるが, その中, DMP-PC が無効であつたのは1例に過ぎず, 9例には有効であり, 耐性菌感染症に対し, DMP-PC は充分に活用されてよい薬剤であろう。

私達は, このような臨床効果をしらべるにあつて, 必ずしも耐性菌感染に限定しなかつた。この理由は, 菌を検出し, その耐性をしらべてから DMP-PC を始めて使用することは, 小児の急性感染症の場合, この間重篤化に進みやすく, 実際上不可能なことであるのであらゆる小児急性感染症に試用した。その結果, 溶連菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌感染症にも有効であつたという成績を得たが, 私達には, 耐性菌以外の急性感染症にも DMP-PC を第1選択として使用するべきであるという考えはない。このような耐性菌以外の細菌に対しては, 充分に効果のある他の抗生剤がある現在では, そのような薬剤が先づ使用されるべきであろうことに私達は異論はない。しかし多剤耐性菌が, 増加し菌感染症の頻度が増した今日, DMP-PC は第1選択として使用される機会が甚だ多いと考える。

(33) 合成 Penicillin の研究

(誌上发表)

木下康民・荻間 勇
山作房之輔・関根 理
新潟大学医学部木下内科教室

6-Aminopenicillanic acid の分離以来, 近年相次いで合成 PC が登場し, われわれは昨年の本学会で Dimethoxyphenyl-PC について報告したが, 今年は新たに登場した Methylphenylisoxazolyl-PC, Phenoxypropyl-PC, Aminobenzyl-PC について 2, 3 の検討を行ない, PC-G, Phenoxyethyl-PC, Dimethoxyphenyl-PC と比較した。

1. 黄色ブドウ球菌に対する感受性

本年冬分離した黄色ブドウ球菌, 即ち木下内科医師, 看護婦, 入院患者の咽頭分離菌, 肺炎患者の喀痰分離菌合計 58 株の各 PC に対する感受性を比較した。PC-G は 100 u/ml 耐性菌 24%, 最小発育阻止濃度 100~1.56 u/ml の耐性菌 64%, 0.78 u/ml 以下の感性菌 12% で耐性菌の占める割合が多いが, Aminobenzyl-PC では 100 mg/ml 耐性菌は 18% で稍々少く, 100~1.56 mcg/ml 70% であるが 0.78 mcg/ml 以下 12% で PC-G と大差なく, Phenoxyethyl-PC は 100 u/ml 耐性 18% であるが, 100~1.56 u/ml 60%, 0.78 u/ml 以下 22% で感性菌が稍々多くなり, Phenoxypropyl-PC は 100 mcg/ml 耐性菌はなく, 100~1.56 mcg/ml 72%, 0.78 mcg/ml 以下 28% で更に感性菌が増した。一方 Dimethoxyphenyl-PC は 3.12 mcg/ml 10%, 1.56 mcg/ml 85%, 0.78 mcg/ml 5% で Penicillinase に抵抗することを示した。Methylphenylisoxazolyl-PC は 0.78 mcg/ml 16%, 0.39 mcg/ml 47%, 0.2 mcg/ml 32%, 0.1 mcg/ml 5% で, 全株を 0.78 mcg/ml 以下で発育阻止し最も優れた成績を得た。

2. Penicillin 分解酵素に対する抵抗性

Cup 法により PC 分解酵素を作用させた際の力価の変化を測定した。100 u/ml の PC-G 及び 100 mcg/ml の Aminobenzyl-PC は *B. cereus* PC-nase を 10 u/ml 加えて 37°C 15 分及び 1 時間では約 70% 残存するが 100 u/ml の PC-nase により PC-G は 15 分, Aminobenzyl-PC は 1 時間で略完全に破壊された。100 u/ml の Phenoxypropyl-PC は 10 u/ml の PC-nase では 1 時間でも殆んど破壊されないが, 100 u/ml の PC-nase により 1 時間で略完全に破壊された。Phenoxypropyl-PC は 10 u/ml の PC-nase によつては 1 時間でも全く破壊されないが, 100 u/ml の PC-nase では 1 時間で半減した。一方 PC-nase 抵抗性の Dimethoxyphenyl-PC 及び Methylphenylisoxazolyl-PC は 100 u/ml の PC-nase に対し, 100 mcg/ml では 24 時間後にも 80% 以上残存し, 1 mcg/ml では 24 時間後に 10~20% 残存した。次に PC-G に 100 u/ml 耐性のブドウ球菌普通ブイオン 24 時間培養液を添加した場合の残存率を測定したが, ブドウ球菌 PC 分解酵素に対しても, Dimethoxyphenyl-PC, Methylphenylisoxazolyl-PC が最も安定で, 次の

で Phenoxypropyl-PC, Phenoxyethyl-PC, Aminobenzyl PC, PC-G の順に安定で *B. cereus* PC-nase の場合とよく一致し, また黄色ブドウ球菌の感受性ともよく一致した。

3. Methylphenylisoxazoly-PC 内服時の血中濃度及び尿中排泄量

腎機能正常な入院患者に就いて 250 mg 及び 500 mg 1 回内服時の血中濃度及び尿中排泄量を測定した。250 mg 内服の 4 例の平均血中濃度は 30 分 1.18 mcg/ml, 1 時間 1.3 mcg/ml, 2 時間 0.57 mcg/ml で 4 時間後には消失し, 6 時間迄の尿中排泄量は平均 141 mg (28.5%) であり, 500 mg 内服の 2 例の平均血中濃度は 30 分 1.9 mcg/ml, 1 時間 2.24 mcg/ml, 2 時間 1.56 mcg/ml で 4 時間後には血中から消失し, 6 時間迄の尿中排泄量は平均 141 mg (28.5%) であった。以上の成績とブドウ球菌の感受性からみて, 内服には少くとも 1 回 500 mg を 3 時間毎に与える必要があると思われる。

4. 臨床例

Aminobenzyl-PC を膿胸患者 1 例, Phenoxypropyl-PC を肺炎患者 1 例に使用した。

K. K. 58 才, 男, 会社員, 膿胸

発熱, 咯血, 咯痰, 右胸痛を主訴とし胸部 X 線像で右下野に滲出液貯留を認め, 肋膜穿刺により黄色混濁膿を採取した。膿からは細菌を証明出来ず, 咯痰中からは白色ブドウ球菌, 肺炎球菌, ナイセリアを認めた。Aminobenzyl-PC 1 日 1 g 宛 10 日間使用し, 下熱, 自覚症状改善, 血沈値の好転をみた。

T. K. 21 才, 女, 工員, 肺炎

発熱, 咳嗽, 咯痰を主訴とし, 胸部 X 線像で左 S4, 5 に陰影を呈し, 咯痰中からナイセリア, 気管支鏡により採取した気管内咯痰からはマイクロコッカス, 緑連鎖菌を証明した。Phenoxypropyl-PC を 1 日 2 g 宛投与し, 自覚症状, X 線所見の改善を認めた。

(34) ブドウ球菌感染マウスの各種合成ペニシリンによる治療実験 (誌上発表)

河盛勇造・松本卓司・野田俊策
熊本大学河盛内科

Phenoxypropyl PC (PP-PC と略), Methyl-Phenylisoxazoly-PC (MPI-PC と略) 及び Aminobenzyl-PC (AB-PC と略) の生体内抗菌作用の比較検定をブ菌感染マウスの腎膿瘍形成及び腎内菌数を指標とし, PC-G を対照として行なった。またこれら PC を 1 mg 筋注した後のマウス腎臓内濃度も測定した。

1) 林田株尾静脈内接種マウスを, 感染後 2 時間から 1 日 1 回筋注によって, 各種 PC を以て治療した。本菌株の試験管内における各種 PC に対する感受性 (M.I.C.) は PC-G 及び MPI-PC に 0.5 τ /cc, PP-PC 及び AB-PC に 0.25 τ /cc であったので, 1 回投与量はこれに応じて, PC-G は 0.1, 0.5, 1.0 mg, MPI-PC は 0.2, 1.0 mg, PP-PC 及び AB-PC には 0.1, 0.5 mg を用いた。マウスは 3, 7, 14, 21 日後に各群 3 匹ずつ屠殺し, 腎における膿瘍形成の程度, 並びに腎内ブ菌数を定量し, 各治療群の抗菌効果を比較した。

成績は 1 日 0.5 または 1.0 mg という多量投与では合成 PC は全て PC-G 1 mg とほぼ同程度に, 著明な腎膿瘍形成の阻止と腎菌数の減少が見られた。これは投与日数の延長と共に著明であった。1 日 0.1 または 0.2 mg という少量投与でも, PP-PC 及び AB-PC 投与群には, 治療効果が認められ, 大量投与群とほぼ同程度であった。しかし PC-G, MPI-PC 投与群では, 少量投与の抗菌効果は殆んど認められず, 大量投与との間に著明な差があった。このことより MPI-PC は PP-PC や AB-PC よりも M.I.C. に較べて多量投与が必要であると思われる。

2) 試験管内の M.I.C. が PC-G 25 τ , PP-PC 1.56 τ , MPI-PC 0.78 τ 及び AB-PC に 3.1 τ /cc の荒川株, 並びに PC-G 12.5 τ , PP-PC 1.56 τ , MPI-PC 0.78 τ , AB-PC に 6.25 τ /cc を示す清本株による感染マウスに対し, 同様の方法で 4 薬剤とも 1 回 1 mg 投与を行なった結果, 両株とも試験管内で感受性であった MPI-PC, PP-PC による治療効果は, 耐性を示した PC-G より著明に認められた。また中等度耐性であった AB-PC は PC-G と同程度で, 余り治療効果は認められず, 試験管内の抗菌力にほぼ平行した抗菌効果を認めた。

3) 上記 PC 1 mg を生理的食塩水に溶解し, 1 群 3 匹のマウスに筋注し, 30 分, 1, 2, 3 時間後の腎臓内濃度を枯草菌を検定菌として, カップ法により測定した。30 分後では MPI-PC, AB-PC は PC-G とほぼ同じく 40~50 τ /g であったが, PP-PC のみ 22 τ /g とやや低値を示した。1 時間後には 4 薬剤とも 10 τ /g 前後となり, 3 時間後では, PP-PC が 0.6 τ /g で最も高く, PC-G がこれに次ぎ, AB-PC, MPI-PC は 0.1 τ /g 以下で測定不能であった。

以上, 3 つの実験からブ菌感染マウスに対する各種合成 PC の治療効果と, 試験管内 M.I.C. とを比較すると, 投与量を比較的少量とした場合には, 一部に不一致が見られた。即ちブ菌に対する抗菌力の決定は, 試験管のみならず, 本法による動物実験の併用も望ましいと考える。

(35) 各種合成ペニシリンの臨床経験

(誌上発表)

河盛勇造・金井次郎・副島林造

山下昌洋・上野直昭・松本卓司

熊本大学河盛内科

われわれは最近合成された各種 Penicillin について臨床的研究を行なつたので、その成績を報告する。

1) Phenoxypropyl PC (PP-PC)

各種感染症より分離した Coagulase (+) ブドウ球菌 24 株について PP-PC の M. I. C. を検討した処、0.08 ~ 1.25 mcg/ml の間にあり、その中 0.16 ~ 0.63 mcg/ml の範囲にあるものが 83% を占め、PC-G の M. I. C. との間に相関が認められた。

4 例について早期空腹時 250 mg 経口投与後血中濃度を測定した処、1 時間で最高に達し、以後やや急速に低下し、その平均値は、30 分 3.1 mcg/ml, 1 時間 5.8 mcg/ml, 2 時間 1.69 mcg/ml, 4 時間 0.22 mcg/ml で、6 時間後には 0.1 mcg/ml 以下であつた。

ブドウ球菌、肺炎球菌等による 4 例の呼吸器感染症に投与し、何れも認むべき効果を得た。副作用として 1 名に食欲不振、胃部圧迫感を認めたが、投薬を中止させる程のものではなかつた。

2) Methyl phenyl isoxazolyl PC (MPI-PC)

感染症患者より分離したブドウ球菌 22 株についての MPI-PC の M. I. C. は 0.16 ~ 1.25 mcg/ml に分布し、内 0.31 mcg/ml が 68.6% を占め PC-G の M. I. C. との間に相関は認められなかつた。

血中濃度は空腹時 250 mg 経口投与では 6 時間迄の各時間では何れも 1.25 mcg/ml 以下で、500 mg 投与では、1 時間後に最高を示し平均 4.2 mcg/ml に達したが、大部分が 4 時間後に 1.25 mcg/ml 以下となつた。

ブドウ球菌感染症 6 例に 1 回 500 mg の 1 日 3 ~ 4 回投与 3 ~ 9 日間で何れも有効であり、副作用として 1 名に軽度の悪心を認めた。

3) Amino benzyl PC

臨床例より分離したブドウ球菌 22 株についての M. I. C. は 0.16 ~ 2.5 mcg/ml の範囲にあり PC-G の M. I. C. との間に相関が認められた。

血中濃度は、空腹時 250 mg 経口投与では 2 時間を最高とし、30 分 1.4 mcg/ml, 1 時間 2.2 mcg/ml, 2 時間 3.6 mcg/ml, 4 時間 1.15 mcg/ml, 6 時間 0.21 mcg/ml であつた。

ブドウ球菌、肺炎球菌感染症 3 例に 1 回 250 mg の 1 日 4 回、4 ~ 6 日間投与で何れも有効であつた。副作用

としては 1 例に投与開始時にのみ軽度の嘔吐が認められた。

(36) 合成ペニシリンによる耳鼻咽喉科感染症の治療成績

(誌上発表)

飯田宏美・村上温子・竹内美奈子

関東通信病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科感染症に各種の合成ペニシリン (PP-PC, MPI-PC, Aminobenzyl PC) を使用した治療成績について述べる。

PP-PC 250 mg を成人に内服せしめ血中濃度を測定すると、1 時間後にピークがあり 2.2 u/ml で、6 時間後の血中濃度は測定不能であつた。

またペニシリン感性株 17 株、耐性菌株 23 株について抗菌試験を行なつた。ペニシリン感性株に対してはペニシリン G よりも低い濃度で発育を阻止し、また耐性株に対してはその 70% に感性を有することが見られた。

臨床成績 小児においては 1 日量 375 ~ 750 mg を、成人においては 1 g を 3 ~ 4 回に分服せしめた。急性化膿性中耳炎 13 例 (14 耳) に使用して 12 例に治療効果を認めることができた。

その他、Aminobenzyl-PC 及び MPI-PC による臨床成績についても見るべき治療成績を収めることができた (シンポジウム参照)。

以上 3 つの合成ペニシリンによる副作用としては、MPI-PC による下痢を起した 1 例を除いては、特別な副作用は認められなかつた。

(38) 新合成 Penicillin 製剤 Methylphenylisoxazolyl-Penicillin 及び Aminobenzyl-Penicillin に関する研究

(誌上発表)

上田 泰・長谷川 勢・松本文夫

中村 昇・斎藤 篤・野田一雄

東京慈恵会医科大学上田内科

6-Aminopenicillanic acid を母核とするいくつかの合成 Penicillin (Pc) のうち Methylphenylisoxazolyl-Pc (MPI-Pc) は Dimethoxyphenyl-Pc (DMP-Pe) の酸に対する不安定性をおぎなつた。しかも耐性菌に対してより感受性のよい性質を有する特徴などで注目されている。われわれは呼吸器感染症の喀痰から分離した病原性ブドウ球菌 42 株について Pc-G, Pc-V, Phenoxye-

thyl-Pc (PE-Pc) 及び MPI-Pc に対する感受性を普通寒天平板による稀釈法で測定し、また Tetracycline, Chloramphenicol, Erythromycin, Oleandomycin, Kanamycin, Novobiocin に対する感受性も測定して比較をおこなった。その結果、Pc-G, Pc-V, PE-Pc には圧倒的に高耐性株が多く、これらはまたいわゆる多重耐性株であることが多いが、これらに対して DMP-Pc は 1.0~5.0 mcg/ml の感受性を示し、MPI-Pc には 0.4~0.8 mcg/ml の感受性を示すものが最も多い。一方 Pc-G 感性菌に対する MPI-Pc の感受性は DMP-Pc と同様に Pc-G のそれより劣る。しかし DMP-Pc に比較すれば感受性がよい。われわれが呼吸器感染症喀痰から分離した肺炎球菌 21 株に対しては全株が Pc-G に良好な感受性を有し、逆に DMP-Pc, MPI-Pc には感受性の鈍麻が目立っている。

MPI-Pc 250 mg 及び 500 mg を健常者成人 5 例に経口投与し、血中濃度を測定したところ (溶連菌を検定菌とした鳥居, 川上氏重層法による), それぞれの平均値において 500 mg 投与では 250 mg 投与の 2 倍の濃度が比較的正確に得られる。そして両者とも 4 時間以後は著明に濃度が低下する。250 mg を同様 5 例に筋注した成績においても 500 mg 投与では 250 mg の 2 倍ないしこれをやや越える濃度が得られ、濃度の消長も全く同じ傾向がみられ、3~4 時間以後は著明に低下する。さらに被検者 5 例に Pc-G 40 万単位, 80 万単位を 1 回筋注して Cross over による成績を比較してみると、血中濃度の消長は MPI-Pc ではピーク時 (30 分値) の比較的高値に較べて 4 時間以後の低下が著しい特徴を有し、Pc-G においては 4 時間, 6 時間値も MPI-Pc に較べれば可成りの濃度が維持されている。

MPI-Pc の尿中排泄率を 250 mg, 500 mg 1 回経口及び筋注による健常者 3 例について測定してみると、いずれも排泄率は他剤に比較して低値を示し、4 時間及び 6 時間までの尿中排泄率はいずれの場合も 17% から 23% の間にあつた。また MPI-Pc の臓器内濃度を健常ラット (体重 120 g 前後) について測定したが、5 mg 1 回筋注による肺, 肝, 腎, 脾内濃度は Pc-G の 10, 300 単位 (MPI-Pc 5 mg 相当力価) 筋注に比して全般的にやや低く、ピークを示す 15 分~30 分値のみならず臓器内濃度の消失時間も肝をのぞいて諸臓器ともに MPI-Pc の方が Pc-G より早いことが知られた。また各臓器における濃度は Pc-G も MPI-Pc も同様に腎, 肝, 肺, 脾の順位で高い値を示した。

つぎにわれわれは Aminobenzyl-Pc (Aminophenylacetamido-Pc, 以下 AB-Pc) についても上述と同様の諸実験を行ない、その特徴を検討した。まず病原性ブ

ドウ球菌 41 株に対する AB-Pc の感受性を測定し、同時に Pc-G, PE-Pc, DMP-Pc 及び Phenoxypropyl-Pc (PP-Pc) についても測定をおこない比較した (測定は倍数稀釈法による普通寒天平板法を用いた)。結果は 41 株中 Pc-G 耐性株が 78.5% を占めるが、AB-Pc では耐性株が 63.5% にみとめられる。PP-Pc では 48.8% に耐性株がみられる。DMP-Pc では前述のごとく高耐性株はみられていない。すなわち AB-Pc のブ菌に対する感受性は Pc-G のそれより僅かながらまざるが従来の Pc-G 耐性ブ菌には同様に耐性を示すものがほとんどである。また肺炎球菌 20 株に対する同様 Pc-G, PP-Pc, AB-Pc の感受性を測定してみると、Pc-G がもつとも鋭敏であり、AB-Pc はこれよりほんの僅か劣り、PP-Pc ではさらに鈍である。細菌感受性における AB-Pc の特徴は従来の Pc 製剤にはみとめられない諸桿菌を含めた広い領域にわたるものであることを多くの報告が伝えている。

AB-Pc の血中濃度を健常者 3 例について 250 mg 1 回経口投与し、Pc-V の 40 万単位と Cross over して比較測定すると、いずれもピークは 2 時間値にみられ、AB-Pc の方が Pc-V より高い値を示した。

AB-Pc の臓器内濃度について、われわれは 5 mg をラットに 1 回経口投与して肺, 肝, 腎, 脾内濃度を測定し、同様の実験を Pc-G, PP-Pc についてもおこない成績を比較した。肝, 腎, 脾内濃度は AB-Pc がもつとも高い値を示し、持続時間も長い。PP-Pc では 3 剤中臓器内移行がもつとも低い。

(39) 新合成ペニシリン Aminobenzyl Penicillin (ビクシリン), Phenoxypropyl Penicillin K 塩 (シンセペン P) 及び Methyl phenyl isoxazolyl Penicillin (スタフシリン V) の尿路感染症治療 (誌上发表)

市川篤二・伊藤一元・西村洋司
東大泌尿器科

Aminobenzyl Penicillin を尿路感染 17 例に 1 日 1~2 g を経口投与した。投与期間は 1~7 日間である。疾患別では腎盂炎 1, 膀胱炎 8, 尿道炎 6, 前立腺炎 1 及び淋菌性子宮頸管炎 1 であり、分離菌はブドウ球菌 6, 淋菌 2, 大腸菌 4, 肺炎桿菌 1, 変形菌 2 及び緑膿菌 1 である。臨床効果は治癒 10, 有効 3 及び無効 4 であり、有効率は 76.4% である。なお無効例は球菌 1, 桿菌 3 で

桿菌感染症の方に無効例が多い。腎機能正常例4例に Aminobenzyl Penicillin を早朝空腹時に内服させカプセル法により *Staphylococcus aureus* 209 P を使用して血中濃度及び尿中排泄量を測定した。1時間で3.3 mcg/ml のピークを示し、以下次第に下降し6時間で0.2 mcg/ml となる。なお腎機能障害例では血中濃度は正常者とあまり変らない推移を示すが、尿中排泄量では障害例では正常者に比し著明に低い。副作用に関しては全例に胃腸障害、発疹及びショック等の副作用を認めなかった。

次に Phenoxypropyl Penicillin をブドウ球菌感染による尿道炎3例に1日1gを3~6日間投与した。効果は治癒2及び有効1であった。なお副作用は全然みられなかった。

次に Methylphenyl isoxazolyl Penicillin をブドウ球菌感染による尿道炎4例に1日1gを4~6日間使用した。効果は治癒2、有効1及び無効1であった。なお本剤250mg内服の場合の血中濃度を測定したが1時間で3.2 mcg/ml のピークを示し以後次第に下降し6時間で0.3 mcg/ml を示した。なお本剤内服による副作用は全くみられなかった。

(40) 合成ペニシリン Methylphenyl-isoxazolyl penicillin (Staphicillin V) の抗菌作用

(誌上发表)

桑原章吾・五島瑳智子・丹羽千鶴子

東邦大医微生物

合成ペニシリン Methyl-phenyl-isoxazolyl-penicillin (P-12, スタッフリンV) の抗菌作用をペニシリンG及びジメトキシフェニルペニシリン (DMP-PC, スタッフリン) と比較した。

使用菌株は患者から分離した黄色ブドウ球菌100株、表皮ブドウ球菌50株で、各菌株のブイオン培養菌液を寒天稀釈法により画線培養した。黄色ブドウ球菌100株中約50%がペニシリン耐性、15%が感受性で、残り35%がその中間に分布しているが、DMP-PCでは耐性株はほとんどなく、最小発育阻止濃度が1.5 mcg/ml のもの4%、3.1 mcg/ml 69%、6.2 mcg/ml 21%、12.5 mcg/ml 2%、25 mcg/ml 3%で50 mcg/ml のものが1株あり、3.1~6.2 mcg/ml のところでは過半数が感受性であった。P-12では0.17 mcg/ml 1%、0.35 mcg/ml 1%、6.2 mcg/ml 1%、25 mcg/ml 3%で耐性株が少なく、DMP-PCと同様、感受性分布は限局した濃度範囲に限られ、抗菌作用はDMP-PCよりも強く1/10程度

の濃度で発育阻止がみられた。抗菌作用は菌の接種量を変えても動揺はみられなかった。表皮ブドウ球菌では黄色ブドウ球菌とくらべてペニシリン耐性株が少ないが、感受性分布の傾向はほぼ同様である。

3者間の交叉耐性については、ペニシリンとDMP-PC及びP-12の感受性は平行せず、ペニシリンと2つの合成ペニシリンの間に交叉耐性はみとめられない。またペニシリンの場合と異なり2者の感受性分布はきわめてせまい範囲に限られ、耐性株がみられないため両者間の交叉耐性については不明である。但、DMP-PC 50 mcg/ml の株でP-12 25 mcg/ml のものが1株みられた。

ペニシリン感受性である他のグラム陽性菌、すなわち溶連菌、肺炎球菌、ジフテリア菌(いずれも保存株)に対しては、DMP-PC、P-12とも比較的強い抗菌作用を示し、感受性はブドウ球菌と同程度であったが、1株だけ使用した腸球菌は2種の合成ペニシリンに耐性であった。

(41) 新 Penicillin 製剤 Methyl-phenyl-isoxazolyl-penicillin (P-12) の血中濃度、臓器内濃度及び臨床使用成績

(誌上发表)

大久保 澁・藤本安男・岡本緩子

小川道子

関西医科大学第1内科

新しい合成ペニシリンである Methyl-phenyl-isoxazolyl-penicillin (P-12) を臨床例に使用し、血中濃度及びラットの臓器内濃度を帯培養法を用いて測定し、且つ球菌及び桿菌に対する感受性をしらべた。

I. 血中濃度

(a) P-12 0.5g を早朝空腹時内服の場合、19例の平均値はピークは1時間目にあり、2.8 mcg/cc で2時間目1.28 mcg/cc と漸次下降し、5時間目には殆んど証明し得なかつた。

(b) P-12 1.0g 内服の場合ピークはやはり1時間目にあり、1時間目4.0 mcg/cc、2時間目3.0 mcg/cc で、5時間目には僅かに証明し得るものもあつた。

(c) 0.5g のP-12を6~8時間毎に連続経口投与し、その血中濃度を測定したが、投与後1時間目毎の採血及び2時間目毎の採血においても血中にP-12が漸次蓄積すると云う傾向は殆んど認められなかつた。

(d) 食後にP-12を与えた場合の血中濃度はピークが2時間後ずれた。

II. ラット臓器内濃度