

日本化学療法学会第 11 回総会一般講演要旨 II

昭和 38 年 6 月 14 日～15 日 大阪府医師会館

会長 白羽弥右衛門

第 2 日

主題 (12) ペニシリンに関する諸問題

79) Penicillinase に関する研究

川上保雄・田中栄一・新井蔵吉

昭和医大第一内科

我々は前回に引き続き Antipenicillinase 血清 (以下、Anti-PC-nase 血清) の免疫学的特異性の有無を検討した。また数株の PC 高度感受性並びに中等度感受性ブ菌より作製せる人工耐性ブ菌の PC-nase 産生状況を検討したのでその成績を報告する。

1) 先ず PC-nase 産生 *Staphylo. aureus* に対する PC-G の抗菌力に及ぼす Anti-PC-nase 血清の影響を寒天円柱混合培養法で見ると対照非感作正常家兎血清を含む培地では PC-G 100 u/cc によつても殆どその発育が抑制されなかつた耐性ブ菌 A 及び B 株が, Antistaphylo-PC-nase 血清の存在では 6.5 u/cc の PC-G によつても完全に其の発育が抑えられるか, 或いは軽微に発育が見られる程度で, 抗血清の PC-nase 拮抗作用は顕著であつた。然し乍ら Anticereus PC-nase 血清では僅かに耐性ブ菌の発育が抑制されるのみであつた。同様の方法を PC-nase 産生 *Bacillus cereus* について行なつてみると, やはり対照正常血清では 100 u/cc の PC-G によつても全く発育が抑制されなかつた。*Bacillus cereus* の 2 株が Anticereus PC-nase 血清の存在下では 6.5 u/cc の PC-G によつて完全に発育が抑えられたが, Antistaphylo PC-nase 血清では 1 株では或る程度の抑制が見られたが, 他の株では殆んど抑制がみられなかつた。即ち Anti-PC-nase 血清には菌種による免疫学的特異性が明らかに認められた。

2) 高度 PC-G 感受性の 5 株では培養 7 日に至るも PC-nase は全く見られなかつた。これら株を *in vitro* で中等度耐性にしたものでも, 培養液菌体共に殆んど PC-nase が認められなかつた。一方中等度の自然耐性ブ菌には培養液或は菌体に PC-nase の認められるものが屢々あるが, これら株を *in vitro* で高度耐性にすると多くの株に於いて著るしい PC-nase 産生が認められた。

3) 新合成 PC, Methocillin-S 及び新抗生剤 Fucidin

の *Staphylo-PC-nase* 及び *cereus PC-nase* に対する抵抗性を検討したところ, いずれも 37°C 2 時間の PC-nase 作用でも全く抗菌力の低下が見られなかつた。

80) 各種ペニシリン製剤の殺菌作用についての検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊

竹井尚徳・坂口由紀子・伊東多恵子

東大分院小児科

Tube dilution method による感受性測定方法は, 合成 Penicillin 製剤の場合, 接種菌量を一定にしても, 判定する時間により, 成績が異なることがある。然し, PC-G ではその様な現象は見られず, これらの現象は Penicillinase によるとは考えられず, 各種 PC 剤による殺菌作用の差と考えられる。これらの現象を明らかにする目的で two fold tube dilution method を用いて 209 P 及び PC-G 耐性菌の一定菌量を培養して, その発育状況を 72 時間迄観察した。その結果, 各種 PC 剤に於いて感受性菌の場合には殺菌作用は存在するが, その殺菌作用は合成 PC では PC-G に比較して弱く, 耐性菌の場合では各 PC 剤とも静菌的と思われる現象が見られた。従つて, 嘗つての PC-G が有効であつた時代の生体内の葡萄球菌の消長及び臨床像と, PC 耐性菌が増加した現在でのそれとでは, 臨床効果が以前と異なつていふと考えられる。

81) ペニシリンの肝低酸素症に及ぼす影響

本庄一夫・福山 殖・窪田裕之

石川 威・中川原儀三

金沢大学医学部本庄外科

肝動脈遮断犬においてはショック症状の一環として肝低酸素症が生じ, それに伴う種々の生化学的変化ないし細菌感染により犬は全例死亡する。しかし, この際遮断直後にペニシリンを投与すると, その投与量が僅少であるにもかかわらず死亡率は著しく低下する。この死亡率低下の原因としてペニシリンの抗菌的作用が挙げられることは勿論であるが, われわれの肝レンチナーゼ C 活性

値動向に関する検索によれば、ペニシリン投与の有無にかかわらず肝動脈遮断後6時間よりはじめてレンチナーゼC活性値は陽性となる。しかるに肝組織呼吸及び肝フェリチンの変動は遮断後3時間においてすでに両群間に著明な差を認める事実から肝動脈遮断後の早期における肝の病態生理に対してウェルシュ菌は全く無関係で、これ等の変化はペニシリンの抗菌的作用のみによるものではなく、ペニシリンが種々の侵襲時に生体に与える何等かの機能的因子をもつことの否定出来ないことを示すものである。

82) Penicillin 誘導体の眼内移行に就て

田中幹人
新潟大学眼科教室

成熟家兎を用い、PC-G 5万 u/kg, DMP-PC, MPI-PC 各 50 mg/kg 筋注, PE-PC 20万 u/kg の経口投与による眼内移行について実験し下の成績を得た。

PC-G, DMP-PC 及び MPI-PC 筋注による血清濃度, 房水濃度の時間的推移をみるに血清濃度は 1/2 時間, 房水濃度は 1/2~1 時間で Peak に達している。PE-PC 内服時の血清濃度は Peak は 1 時間, 房水濃度は 2 時間後であった。

各 PC 剤投与後 1 時間における眼各部組織内濃度分布をみると各剤ともほぼ同傾向を示し富血管組織である眼瞼, 結膜, 外眼筋, 虹彩毛様体, 網脈絡膜, 鞏膜への移行がよく前房水にも移行しているが, 硝子体には PC-G, DMP-PC, 角膜へは PC-G のみ証明され各剤とも水晶体には移行はみられなかつた。

各組織における濃度は DMP-PC が最も高く PC-G の約 3~16 倍, MPI-PC は約 1~5 倍で PE-PC は PC-G とほぼ等しい成績であつた。

眼組織に対する PC-G, PE-PC, DMP-PC 及び MPI-PC の活性について調べたところ, 回収率はいずれも高く PC-G 84.02%, PE-PC 94.94%, DMP-PC 90.22%, MPI-PC 86.22% であつた。

〔追加〕79) 秋葉朝一郎(東大)

全く感性であるブ菌は PC 加増地で継代しても PC-ase を産生するようにならないが, 中等度耐性である程度 PC-ase 産生能をもつ株は継代培養により PC-ase 産生能が高まるという成績を示されたが, これは教室の石井の 10 年前の成績と一致する。これは PC-ase が適応酵素であるという事実で解釈できる。そこで吾々は適応酵素の産生を阻害する(蛋白質の生合成を阻止する)物質を併用するならば, PC-ase の産生が弱められるから,

耐性ブ菌に対しても PC が有効であろうと考えて, CM と SM の併用効果をしらべたところ, CM のほうがすぐれているという知見を数年前に得たので追加する。

〔回答〕 田中栄一(昭医大第一内科)

前回, 自然耐性ブ菌を試験管内で高度耐性にした場合にはかなりの培養液, 菌体ともにペニシリナーゼの産生があつたが, 今回はそれを耐性との関連に追求した。高度感受性ブ菌を試験管内で PC-G 中等度耐性, すなわち 1~5 u/cc 程度にした菌ではペニシリナーゼの産生は認められなかつたが, また別に中等度の耐性菌を選びそのペニシリナーゼの産生を見たのである。一部には産生がある菌も認められたが大部分の菌株ではペニシリナーゼ産生は認められなかつた。それを高度耐性, すなわち 50 u/cc 程度に耐性にしたものについて調べてみると, 培養液, 菌体ともにほとんどの株においてペニシリナーゼ産生が認められ, 前回報告したペニシリナーゼの産生の中には初めから中等度耐性株も含まれているものでないかと思う。

主題(13) 新製剤とその効果

83) 新規 Nitrofurlylvinylquinoline 体の化学療法的応用についての研究

三浦孝次
金沢大学

われわれは前研究に於いて Nitrofurlylvinylquinoline (Q-ran と略称する) が化学療法剤探索の基礎物質として頗る興味あるものであることを報告した。引続いて Q-ran の分子中の quinoline 核上の種々の位置に種々の側鎖(-NO₂, -NH₂, -NH-R, -NH-COR, -OH, -OR, Cl 等)を導入し得た化合物について *in vitro*, *in vivo* 抗菌性, 滲透抗菌性並に毒性について互に比較検討し下記の成績を得た。

1) 4-Amino-2-[(5-nitro-2-furyl)vinyl]-quinoline Lactate (4-Amino-2-Q-ran 乳酸塩) (I) は融点 171~2° を示す黄色の結晶で水に 1:100 に溶解し化学構造上市販の Acrinol (II) と極めて類似したものである。(I) はグラム陽性陰性諸菌に対し (II) に比し次表に見る如く 20~160 倍の強い抗菌性を示し且つ毒性は 1/4 に過ぎない。よつて (I) は腸内細菌症並に創傷感染治療剤として非経口的投与又は局所的応用をもなし得るものである。

2) (I) の異性体 2-Amino-4-Q-ran (III) は毒性少くグラム陰性菌に対しては *in vitro* 抗菌性は (I) より

	4-Amino-2-Q-ran Lactate	Acrinol
MIC <i>in vitro</i>		
<i>Strep. pyogenes</i>	1 : 2,560,000	1 : 128,000
<i>Staph. aureus</i>	1 : 10,240,000	1 : 128,000
<i>E. coli</i>	1 : 5,120,000	1 : 16,000
<i>Sh. flexneri</i>	1 : 10,240,000	1 : 64,000
<i>Sal. typhi</i>	1 : 2,560,000	1 : 64,000
MLD (subcutan.)	300 mg/kg	75 mg/kg
Inhibition zone on <i>Staph.</i> -agar plate (mm)	7~8(1 : 200)	1(1 : 200)
	3~4(1 : 20,000)	

やや劣るが溶連菌感染ハツカネズミを経口的並に非経口の投与によつて完全に治癒し得る能力を有する。(Ⅲ)の乳酸塩は水に易溶で非経口の投与でも有効である。

3) 4-Acetamido-2-Q-ran (Ⅳ) はグラム陽性菌に対し強大な抗菌性を発揮し特に枯草菌には接種菌量すくない場合は約 20 億倍稀薄液にてよく菌発育を阻止する。(Ⅳ) は水には難溶であるが毒性は低い。

84) N-N' Dibenzyl-ethylen-diamin-di penicillin V (Lastcillin) の外科的応用

石井良治・前田外喜男・石引久弥
大井博之・恒川陽・中村泰夫
慶大外科

慶大外科に於て長時間持続作用のあるN-N'Dibenzyl-ethylen-diamin di penicillin V (以下、DBED-V と略す)の筋注用製剤について基礎的及び臨床的知見を得たので報告する。

1) 血中濃度 溶連菌 COOK 株を用いた鳥居氏重層法により測定し 80 万, 40 万, 10 万単位筋注後 1 時間値は 1.63, 0.40, 0.36 u/cc と各群ともピークを示し、以後漸減し各々 36 時間以後、24 時間以後、12 時間以後は測定不能となつた。

2) 黄色ブ菌の DBED-V に対する感受性 1962 年後半に採取せる病巣由来黄色ブ菌 55 株の PC-V に対する感受性を寒天平板稀釈法により測定した。PC-G の最少発育阻止濃度 (M. I. C.) 3.12 u/cc 以上の耐性株は 55 株中 26 株 47.3% あるが PC-V は 55 株中 19 株 34.5% の耐性率を示した。

3) 臨床成績 外科外来患者の表在性ブ菌感染症 18 例に対し 1 日 1 回 80 万単位を隔日筋注し著効 5 例、有効 8 例、無効 5 例、合計有効 13 例 72.2% の有効率を得た。

4) 副作用 注射時及び注射後の注射部位に於ける激

しい疼痛があり全例に認められた。発疹等アレルギー様反応もなく又他の重篤な副作用も見られなかつた。

5) 総括 血中濃度に於ては 80 万, 40 万, 10 万単位筋注ではいずれも 1 時間後にピークがあり PC-V 内服に比し比較的持続時間の延長を見た。DBED-V の黄色ブ菌感受性を PC-V として測定し 34.5% の耐性率を示した。DBED-V の外科的臨床例 18 例では有効率 72.2% の成績を得た。然るに副作用として注射時及び注射後の局所痛は全例に認められ、これは今後の製剤の改良の余地があると思われる。

85) “Sinomin” による一般感染症の治療例の統計的観察

御旅屋寛一
塩野義製薬株式会社

Sinomin による一般感染症の治療例は、一定の方式にて日本全国より多数例が作成されておるが、昭和 35 年 10 月より 37 年 8 月までの約 2 カ年間に作成された、24 疾患約 9,000 例について統計的観察を行なつたのでここに報告する。

I 臨床例の整理方法

a. 治療に使用した化学療法剤は Sinomin のみ (他の化学療法剤の併用は除外した)。

b. 治療経過の観察間隔日数

1, 2, 3 日毎の 3 種のり。

c. 効果の判定は臨床医の主観によつた (但し 20 日間以上の投与を行なつた例は無効とした)。

II 治療効果について

何れの疾患についても、著効例は 20~30%、有効例は 50~60%、やや有効例は約 5~10% であつた。

III 分布型の検定

各疾患毎にその治癒までに投与された日数のヒストグラム及び各種症状の消退日数のヒストグラムを作成すると、それぞれ左高一峰性の分布型を示した。次いで対数正規確率紙にプロットしてその状態を検定したところ、何れの分布も対数正規分布であることを確認した。

IV 治療模型図の作成

各疾患別の投与日数、各種症状の消退日数の実測値より計算によつてそれぞれの平均値 (\bar{x})、標準偏差 (σ) を算出し、これを用いて正規分布の確率論に従つて、投与日数の 50% (\bar{x}) を占める例の日数、同じく 84% ($+1\sigma$)、95% ($+1.65\sigma$) の占める日数を算出した。各日数は面積にて示すように作図した。正規分布においては、 \bar{x} を中心として左右に約 2 σ 即ち 47.5% (=95%) の確率

を取ると両端の2.5%には、異常例が含まれる。第2種の誤、即ち Sinomin によつて治療したものではないかも知れないと考えられる例も含まれておることになる。

しかし左端の異常例は、実際の治療に際しては考慮する必要はないので左端より右へ95%の確率を計算して24疾患の治療模型図を作成した。

V 治療模型図の再現性について

治療模型図の意義は、(1) Sinomin の治療の実態を示すもので、(2) 今後の Sinomin 療法の結果の推測への利用、の2つである。特に(2)の為めには充分満足する再現性が必要である。

私は少数例の統合によつて、又一方では一部所(工場)における多数例の観察によつて、その再現性を検定したが何れも充分満足出来る結果を得た。

本研究に際して、貴重な臨床例の提供を受けた多数の臨床医に深甚の謝意を申し上げ、又統計的方法に対して親切な御指導を頂いた東京大学医学部 高橋正博士、増山元三郎博士並びに九州大学理学部 北川教授に厚くお礼を申し上げます。

86) 産婦人科領域におけるコリマイシンSの臨床的研究(その1)

徳田源市・青河寛次・松下光延
元林 篤・工藤 敏
京府医大産婦

メタンスルホン酸コリスチンナトリウム(COM)を用いた結果をえた。

1) 血中濃度

COM 200万単位(66.8mg)1回筋注時の血中濃度は1時間1.0mcg/ml, 2時間3.2mcg/ml, 3時間2.8mcg/mlで、24時間後も0.5mcg/mlを示した(*E. coli* NIHJによる重層法)。

2) 尿中排泄

COM 200万単位筋注後の尿中排泄量は4時間まで200mcg/ml, 10時間まで94mcg/mlと高濃度を示し、投与後24時間に投与総量の66%にあたる44.1mgが排泄された。

3) 母乳, 母体血, 臍帯血, 羊水中濃度

3例の帝王切開例で、術前COM 200万単位を筋注し、羊水, 母体血, 臍帯血を採取して本剤の濃度を測定した。投与後1時間半~2時間の母体血は2.5~3.1mcg/mlを示したが、臍帯血, 羊水には証明出来なかつた。又、産褥3~5日の妊婦5例に本剤200万単位筋注後2, 4, 6時間に採乳した母乳中には本剤を証明出来なかつた。

4) 細菌学的検索

昭和37年1月より本年3月まで国立舞鶴病院中検で分離同定しえた菌のうち、尿では*E. coli*が49.4%, 膿では*Staph. aureus*が57.5%をしめた。このうちGram(-)菌について3濃度Disk法により感受性を測定したところ、*E. coli*ではK-Mが最も高い感受性を示し、COMが之についた。*Proteus*ではどの薬剤にも強い耐性を示し、*Pseudomonas*も同様の傾向があつたが、COMに26.9%が高い感受性を示した。*Klebsiella*ではK-Mが51.3%に、*Shigella*ではK-M, COMに高い感受性を示した。

5) 臨床使用成績

主に*E. coli*に起因する尿路感染に本剤の有効率が高く、之等の尿路より分離した細菌の感受性もほぼ臨床治療成績に一致した。

6) 副作用

筋注例に注射後2~6時間に注射部位の疼痛を訴えたものがほとんど全例で、特に3日以上連続投与した例は全例に硬結を残し、中止後5日位は消失しなかつた。

87) Erythromycin 静脈内投与に関する研究

青河寛次・松下光延・元林 篤
京府医大産婦人科

Erythromycin (EM) glucoheptonate 静脈内投与に関し、以下の知見を得た。

A) 体内吸収・排泄

(a) 静注時血中濃度

100ml溶解約20分速度で静注した。250mg投与7例平均では、直後:27.9mcg/mlの高さを示し、30分、1時間値:7.3, 5.9mcg/mlである。そして、4, 6時間後も3.0, 1.7mcg/mlで、12時間後も0.5mcg/ml証明しえた。

500mg投与5例平均では、直後:37.1mcg/ml, 30分値:11.0mcg/mlであるが、6時間後:3.4, 12時間値:1.3mg/mlでかなり高い。

(b) 点滴静注時血中濃度

500ml溶解6時間点滴注入し、(a)群とcross over testを行なつた。

250mg投与5例では、注入時2.3~3.3mcg/mlの濃度を維持し、12時間後:1.4mcg/mlである。

500mg投与4例では、注入時:3.1~4.4mcg/mlをつづけ、12, 16時間後:2.3, 1.4mcg/mlである。

これらcross overした投与群を比較すると、単独静注はpeak levelの高さですぐれるが、4時間値は点滴