

である。

(8) 副作用について

検討した 31 例中 2 例に薬疹をみた。1 例は 1 日 1.5 g 内服 9 日目に発疹。2 日間 CP に変え、その後再び AB-PC を用いたが異常なかつた。他の 1 例は 1 日 4 g 内服 9 日目に発疹。軽症だつた。その他の副作用は特になかつた。

(9) 総合効果

14 病日以前に AB-PC 療法を開始した菌検出例で、他の薬剤との関係がないもの、投与量は 1 日 1~4 g、下熱後 10 日使用の原則で、熱に対しては上記の判定基準を用い、更に再発・再排菌があつた場合は、対熱効果の如何にかかわらず無効例として数える。以上の前提条件の下に総合判定した 19 例については、有効 10.5%、やや有効 31.5%、無効 58% であつた。無効例の内訳は、自然的下熱と差のないもの 4 例、熱型に全く影響なくクロランフェニコールに変更したもの 5 例、対熱効果はやや有効であつたが、再排菌したもの 2 例である。

要するに今回の検討の範囲では、チフス性疾患の発症者に対して AB-PC の効果は、CP より明らかに劣るものであつた。投与量の点や副皮スとの併用の点ではなお検討の余地があるが、今回の検討の範囲でも除菌効果は相当認められた。

(112) チフス性疾患に対する Amino-benzyl Penicillin の効果について

Ⅲ 保菌者について

木下康民・山作房之輔

新潟大学木下内科

金 沢 裕

新潟鉄道病院

清水喜八郎

東京大学吉利内科

古屋 暁 一

国立第 1 病院

小張一峯・田尻稻穂

都立駒込病院

中溝保三・斎藤 誠

都立荏原病院

平 石 浩

都立豊島病院

丹治 汪・今川八束

都立墨東病院

柳 下 徳 雄

都立豊多摩病院

鶴 見 等

立川共済病院

勝 正孝・小川順一

川崎市立病院

鍵 和 田 一

横浜市立万治病院

落 合 国 太 郎

名古屋東市民病院

山 上 茂

大阪桃山病院

山 本 琢 三

神戸中央市民病院

平 石 浩

報告班員

腸チフス、パラチフスの、下熱後 2 カ月以上を経過した持続排菌者およびチフス性疾患の既往歴のない持続排菌者合計 17 例に対して AB-PC による治療を行なつた成績を報告する。

この 17 例はいずれも AB-PC 投与前に胆汁からチフス菌またはパラチフス菌を検出されている。成績判定には胆汁の検査を重視し、また治療後少なくとも 1 カ月は在院させ、以後は極力追究して胆汁を検査することとした。

成績・まず 17 例中、AB-PC の単独経口投与を行なつた 15 例についてのべる。その年齢は 34 才から 77 才にわたり、男 6 名、女 9 名、チフス性疾患または不明熱性疾患の既往歴のあるものは 9 例で、その病後経過期間は 83 日が最も短かく、他は 3 年から 34 年におよぶ。また胆石の存在を確認されたものが 7 例、胆石なしと判定されたものが 4 例、不明が 4 例であつた。1 例は病後の持続排菌に対し、胆のう 胆石摘出を行なつたがなお排菌が持続するものに対して AB-PC を投与したものである。AB-PC の 1 日投与量は 2~4 g、投与期間は 5~21 日であつた。

AB-PC の投与中または投与終了直後に胆汁を検査した成績によれば、ほとんど全例において一応は菌の陰性化をみた。1 例のみで投与中も断続的の排菌がみられた。投与終了後に再排菌をみたもの、すなわち無効例は 11 例であつた。この 11 例中 7 例までが胆石の存在を確認されている。再排菌をみながつた 4 例中には胆石の存在を確認されたものはないが、その 1 例では胆石発作と思われる症状があつた。

再排菌をみたものの、AB-PC 投与終了から胆汁中菌

検出までの日数は、早いものは3日目、もつとも長い1例では71日目から141日目の間に再排菌を来たしている。再排菌をみなかつた4例の、投与終了から最後の胆汁検査までの日数は73日、90日、120日、233日であつた。この4例は有効例と考えられる。有効例中の1例では、AB-PC投与前にCP投与を2クール；他の1例では同じくCP投与、およびParomomycin投与を行なつて除菌に失敗している。AB-PCの投与量についてみると、有効例中には1日2g 14日間を2クール行なつた例もあるが、他の1例では1日2g 5日間という少量であり、必ずしも総量の多いものが成功したとも限らない。

以上15例のほかに、AB-PCとNalidixic acidを併用した例が2例あり、いずれも胆石保有例であるが、1例は再排菌があり、1例では治療後1年1ヵ月まで再排菌をみていない。

最後の1例では、胆のう・胆石摘出後もなお排菌が持続したため、AB-PCの経口投与とAB-PC注射液の胆管内注入を併用したが、治療後18日目に胆汁中に再排菌をみた。

本療法の成否に対しては、やはり胆石の有無が重要な因子と考えられる。

〔座長発言〕 勝 正孝（川崎市立病院）

I. はじめに

チフス性疾患に対しAB-PCが有効であるとの内外の文献が発表されているが、果してどの程度の効果があるか、本邦例で検討するようにと、日本化学療法学会理事長真柄正直教授の御指示により、諸先生の御援助をえて委員会形式の研究班を作り、本日真柄会長の御厚意により発表する機会をえた。

II. まとめ

(1) 基礎事項

a. AB-PCはチフス菌族に対し相当な抗菌価を有している。むしろCPより抗菌価は高い位である。ただし常用量の血中濃度からみると必しもCPに勝つてはいない。とにかくAB-PCがチフス菌族に高い抗菌価を有することは間違いない。

b. AB-PCの胆汁内の排泄は極めて高く血中濃度の3~5倍程度である。胆嚢壁にも高濃度に証明されている。胆石内には殆んど滲透していない。

以上の点よりみると基礎方面からの検討によるとAB-PCはチフス性疾患にかなり奏効してもよい筈である。殊に保菌者にはある程度の期待がもてるのではなからうか。

(2) 発症者(31例)

a. 総合効果をCPと比較するとCPの方が明かに

勝れている。従つて「チフス性疾患」に対する抗生剤の第1選択は当然CPである。

b. CP無効のチフス性疾患は極めて少ないが、これらCP無効例にAB-PCを使用しても余り効果は期待出来ない。

c. AB-PCは発症者に対し成程下熱効果を始め全身状態の改善等には効果は明かでないが、血中の除菌効果は明瞭で、服薬により短期間で菌は消失する。なかにはCPで菌が消失しない例でもAB-PCにより速かに菌が消失する例もある。

d. 「投与量」の問題、「副腎ステロイドとの併用」の問題等に関しては今後更に検討の余地がある。

(3) 保菌者(17例)

a. AB-PCの問題から離れるが「保菌者対策」には従来からも指摘されている通り「胆石の存否」が大きな問題である。金沢博士は胆石内からペプトン水増菌により菌を検出している点注目すべきである。

b. 「保菌者対策」として胆石の手術、胆嚢洗滌その他いろいろな手段が構じられている。しかし現段階の薬物療法としては、保菌者に対しては周知の如くCPは殆んど無効である。従つてそう大きな期待はかけられないとしてもAB-PCの存在は無視出来ない。むしろ試みるべきである。

c. 投与量と期間については未だ明確な指針は出しえない。今回の検討症例では1日1.0~4.0g、期間は5~21日間位の幅があつた。

シンポジウム：合成Cephalosporin Cについて

(113) Cephalosporin C に関する薬理学的研究

(誌上発表)

中塚正行・中川 晃・檜井秀夫
山中康光・檜垣雄三郎・中川辰夫
橋本孝夫・荒谷春恵

広島大学医学部薬理学教室

Cephalosporin C (Cephaloridin) (CEP) の薬理作用を検討し、つぎのごとき成績を得た。

1) 摘出ガマ心臓の自動運動に及ぼす影響を塩谷3法により検討し、 2×10^{-2} 以下の濃度では心運動には全く変化をみとめなかつた。 5×10^{-2} のきわめて高濃度では軽度の心運動の抑制をしめし、このような作用はRinger液で再灌流することにより、比較的速やかに旧に復した。また、このような心運動抑制作用はAtropine (10^{-5})により拮抗されなかつた。

2) 摘出家兎腸管の自動運動に及ぼす影響を MAGNUS 法により検討し、 10^{-8} 以下の濃度では腸管運動にほとんど変化をみとめなかつた。 2×10^{-8} 以上のきわめて高濃度では、軽度の振巾減少および筋緊張の下降をしめし、このような作用は Tyrode 液で洗滌することにより比較的速やかに旧に復した。また、このような腸管抑制作用は Imidaline (2×10^{-4}) により影響されなかつた。

3) 家兎耳殻血管灌流量に及ぼす影響を KRAWKOW-PISEMSKI 法により薬物は 0.5 ml ゴム管内に注入し検討したところ、 10^{-2} 以下では灌流滴数は全く変化をみとめなかつた。 10^{-1} のきわめて高濃度では灌流滴数の増加をしめし、血管拡張の傾向をみとめた。

4) Urethan 麻酔家兎の呼吸、血圧に及ぼす影響を常法により検討したところ、20 mg/kg 以下では、いずれもほとんど変化をみとめなかつた。50 mg/kg 以上では血圧は下降 (50 mg/kg 平均 13.4 mmHg および 100 mg/kg 平均 22.9 mmHg) し、暫時の後回復したが、呼吸にはほとんど変化をみとめなかつた。このような血圧下降作用は、Atropine の前処置および Vagotomy によりほとんど影響をうけなかつた。

以上のごとく、CEP は高濃度あるいは大量でもほとんど作用をしめさなかつたが、きわめて高濃度あるいはきわめて大量において、一過性軽度の抑制作用をしめし、1, 2 薬物との伍用関係より、CEP の作用は自律神経とは関係はなく、筋に対する麻酔的作用によるものと考えられる。

以上の CEP の作用を Penicillin G のそれと比較すると、Penicillin G では低濃度において腸管運動の亢進作用がみとめられ、1, 2 薬物との関係より、主として cholinergic な作用をしめすものと考えられ、CEP とは態度が異なるものである。

また、その際の最少作用量を比較すると、CEP は Penicillin G の約 5 倍以上の量で作用をしめし、その薬理作用はきわめて軽度である事をうかがい得た。

(114) 合成 Cephalosporin C (Cephalothin, Cephaloridine) に関する基礎的研究

(誌上発表)

中沢昭三・板垣守正

東京大学伝染病研究所

横田芳武・江本栄子・天野 翠

猪俣陽子・服部清二郎・伊倉義隆

小野尚子・貴宝院善博・小谷川清子

谷口弘子・山本 宏

京都薬科大学微生物学教室

新しい抗生物質合成 Cephalosporin C たる Cephalothin (CET) と Cephaloridine (CER) の両物質について細菌学的基礎研究を行ない、2, 3 の知見が得られたので報告する。

1. 抗菌スペクトラム。CET, CER 共に広くグラム陽性菌と陰性菌にわたり有効である。この場合 CET よりも CER の方が抗菌力はやや強力である。

2. 患者分離の病原ブドウ球菌 100 株に対して CET, CER は共に殆んど標準株に近い抗菌力を示し、しかも既知抗生物質多剤耐性菌に対しても交叉性を示さず有効であつた。

3. 水溶液の安定性については 37°C, 室温, 5°C として光線による影響などについて詳細に検討した結果、5°C では CET, CER 何れも 60 日間全く安定であり、室温では CET が CER よりやや光線による影響のないため安定である。しかし遮光すれば両者間に差異は認められない。37°C のふらん器内では CER の方が CET より一層安定である。総括すれば CER は温度に弱く CER は光に弱いと云えよう。

4. 抗菌力に及ぼす pH, 血清, 菌量などの影響について CET, CER を比較したが両者共に全く影響を受けず抗菌力の変動は認められなかつた。

5. ブドウ球菌および大腸菌の増殖曲線に対する CET, CER の影響を比濁法, 生菌数測定法により検討した。その結果 CET, CER 共に著明な対数期の抑制が認められその作用型式はとくに殺菌的效果が大であることが認められた。

6. 石炭酸係数測定法による殺菌効果の比較を実施した結果、その殺菌力は石炭酸より遙かに強力に対照の PC-G と比較すると CER > PC-G > CET の順になる。

7. 耐性獲得状態については CET, CER 共にブドウ球菌の耐性化は大へんゆるやかであるが大腸菌について

は CET に対しては比較的容易に CER に対しては非常にゆるやかに上昇した。然しながら赤痢菌, サルモネラ, 肺炎桿菌などについては CET, CER に対して階段的に上昇とくに変形菌の上昇は急激であつた。これはおそらく Cephalosporinase によるものと思われる。

8. 人工的既知抗生物質耐性菌に対する CET, CER の感受性およびその逆の人工的 CET, CER 耐性菌に対する既知抗生物質の感受性について検討し, 一般に既知抗生物質に耐性化せる菌株に対しては CET, CER の感受性はやや弱められる様である。とくに CET にその傾向が強い。既知抗生物質の中で PC-G 耐性菌, MPI-PC 耐性菌について特にその傾向が大きい。

また CET に耐性化がすすむと既知抗生物質の殆んどに交叉耐性を持つてくるようである。

9. 生体内抗菌作用についてはマウス実験的ブドウ球菌, 肺炎球菌, 溶血レンサ球菌, ゲルトネル腸炎菌感染症に対する CET, CER の効果を PC-G または AB-PC と比較検討した。その結果何れの場合も CER>PC-G~AB-PC>CET の順に効果は優れていた。

現在, 電子顕微鏡による形態学的変化による作用機序生体内の CET, CER の代謝などについて究明中であり統報する。

(115) Cephaloridine の体液中濃度測定法

ペニシリン製剤との交叉耐性, 分解酵素に対する態度

(誌上発表)

金沢 裕・倉又利夫
新潟鉄道病院

体液中濃度測定法として *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法が, 血清中濃度 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 以上測定可能であつた。

500 mg 筋注後の血中濃度ピークは 1/2 時間で 11~9.5 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間まで 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上, 8 時間まで測定可能であつた。尿中には最高 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 程度を示し, 24 時間にわたり活性濃度が証明され, 回収率は 66~82% であつた。

病巣分離の *Staph. aureus* 15 株について CER, PC-G, MCI-PC の MIC の関係を求めた, CER の MIC は 0.012~0.19 $\mu\text{g/ml}$, PC-G には 0.012~25 $\mu\text{g/ml}$, 両者の間には明らかな相関がみられた。MCI-PC では 0.097~0.39 $\mu\text{g/ml}$ で相関はみられなかつた。これらの株について接種菌量を $10^4/\text{cm}^2 \rightarrow 10^6/\text{cm}^2$ とすると, MIC 値は, CER の MIC 0.062 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株では, 接種菌量の増加につれて MIC 値が 4 倍以上上昇する傾向

がみられた。0.031 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌ではその変動は 2 倍以下であつた。つぎにこれら *Staph. aureus* 15 株の培養 broth に CER, PC-G, MCI-PC を 100, 10, 1, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に添加して, 37°C 60 分後に分解の有無を検討すると, 15 株中 11 株に CER も分解酵素の産生がみられた。また PC-G 分解酵素との間に明らかな相関がみられたが, MCI-PC との間には関係がみとめられなかつた。すなわち病巣由来のブドウ球菌は現在でも Cephaloridine 分解酵素をつくるものがすくなく存在し, これは PC 分解酵素の大部分と共通な β -lactamase であると推定された。

PC-G, AB-PC, SM, KM, CP, TC, EM, OM, LM, NB, Spiramycin, Sulfisoxazole, Furazolidone, MCI-PC, Fradiomycin, Polymyxin B, Paromomycin, Colistin, Nalidixic Acid との併用効果を *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Str. faecalis*, *Str. hemolyticus*, *Dipl. pneumoniae* について Disc 法でスクリーニングを行つたが, 著明な併用効果(協同, 拮抗作用)のみられる組合せはなく, *Shigella* 1 株が EM と軽度の協同作用を呈することが推定されたのみであつた。

(116) Cephaloridine および Cephalothin の研究

(誌上発表)

加藤康道・富沢磨須美・斎藤 玲
柴田皓示・小島 愛司・桜庭喬匠
田中一志
北大真下内科

7-aminocephalosporanic acid を基礎にした半合成抗生剤である Cephaloridine (CER) および Cephalothin (CET) について次の検討をおこなつた。

1) 当院において各種疾患から分離した大腸菌株 28 株について平板稀釈法で CER, CET, TC, SM, CP, KM, AB-PC, CL, CLM および Nalidixic acid に対する感受性をしらべたところ, 6.4 mcg/ml 以下の濃度で阻止される株は CER 21/28, CET 6/28, TC 16/28, CP 8/28, SM 1/28, KM 10/28, AB-PC 14/28, CL 16/28, CLM 0/28, Nalidixic acid では 12/28 であつた。また TC-CP-SM 高度耐性の株に対して CER, CET では MIC 値の低い株が多く, 交叉耐性は少いと考えられる。さらに CER, CET 間の交叉耐性を相関係数を求めて検討すると, $r=0.69$ ($P<0.001$) で相関があり, 交叉耐性が成立すると考えられる。

2) イヌに CER, PC-G を静注した場合の血中濃度,

尿中、胆汁中排泄および各 Clearance 値を3匹の成犬についてしらべた。Thiopental Na 麻酔下に開腹し胆汁および尿をカテーテルにより採取した股動脈から採血して測定に供した。CER, PC-G は各 10 mg/kg 静注した。CER では血中濃度は1時間目 21 mcg/ml, 4時間目 2 mcg/ml で、尿中排泄量は投与量の 40%, 胆汁への排泄量は PC-G の約 1/30 できわめて少ない。これから求めた半減時間は CER 0.95 時間, PC-G では 0.7 時間であり、また血清、尿、胆汁からの減少率は CER ではそれぞれ 0.74, 0.38, 0.001 であり、また PC-G では 1.0, 0.7, 0.03 であった。すなわち CER では PC-G より腎からの排泄による減少率が小さいが、体内での不活性化などによる減少率が大きいと考えられる。

3) ヒトの筋注時血中濃度と尿中排泄をしらべると、CER では 30' 29.5, 1° 32 mcg/ml で 4~6 時間目にも 4~2 mcg/ml をしめす。CET では 1° 11.0, 2° 8.5, 4° 0.3 mcg/ml で最高血中濃度および持続とも CER より劣る。尿中排泄量は CER は 6 時間目までで平均 38%, CET は 4 時間までで 54% で排泄率はやや大きい。

4) Wistar 系ラットの肝スライスによる CER, CET の不活化をみると、CET では CER にくらべ 3 時間および 24 時間 incubate 後いずれも力価の低下が著明であった。

5) CER, CET の抗原性、とくに PC-G との交叉反応性を検討するために、まずウサギ血清アルブミン (RSA) と CER, CET とを 37°C 24 時間 incubate 後、Formol 滴定法により RSA または RSA 複合体の遊離リジン、 ϵ -NH₂ 基を測定すると複合体では平均 35/mol コの NH₂ 基が減少しており、CER, CET が RSA と不可逆的に結合していると考えられる。

さらにモルモットの PCA 反応により、RSA-PC-G 抗血清と、CER または CET ウシ γ -グロブリン複合体との反応をみると、PC-G 複合体を抗原とした場合、抗血清 10 倍稀釈で 90×25 mm, CET 複合体の場合は 5 倍で 65×15 mm と陽性をしめし、抗原性および PC-G との交叉反応性がみとめられた。

また定量沈降反応によつてウサギ抗 PC-G 抗血清がウシ γ -グロブリンと PC-G および CER, CET との複合体によつて沈降される最大沈降抗体蛋白量を FOLIN 法で測定し比較すると後者は前者の 73~75% をしめし、PC-G と CER, CET の間には免疫学的に交叉反応性が示された。

6) 7 例の感染症に CER を 1 日 1 g また 4 例に CET を 1 日 1~2 g 投与して臨床効果を検討した。CER 投与例のうち急性肺炎 3 例、肺化膿症 1 例はいずれも他覚所見の著明な改善とともに自覚症状も消失し有効と認め

られ、慢性気管支炎例も同様であった。さらに敗血症を疑わせたフルンクロージスの 1 例は CER 投与で他覚所見の明らかな改善をしめしたが投与中投与前からの乏尿と浮腫が著明になつたので投与中止した。しかし、これが CER の副作用かどうか確認できなかつた。CET 投与例(急性肺炎 2, 化膿性扁桃炎および急性腎盂炎各 1) はいずれも有効と認められたが、注射時局所の強い疼痛の訴えが 3/4 例にみられた。しかし CER ではかかる訴えはなかつた。

(117) Cephaloridine に関する基礎的、臨床的研究

(誌上発表)

清水喜八郎・畠山正己・陣立恒夫

島田馨・奥村有史

東京大学吉内利科

われわれは主として Cephaloridine について以下の検討をおこなつたので報告する。測定は、血中濃度、尿中排泄および臓器内濃度は連運菌 COOK 株をもちい、鳥居氏重層法により、胆汁内濃度は *Staphylococcus aureus* 209 P 株を用い、Cup 法で測定した。

1) 血中濃度：正常人 5 例に 250 mg を 1 回筋注した血中濃度は、平均 30 分で 10.4 mcg/ml, 1 時間 10.2 mcg/ml, 3 時間 3.9 mcg/ml, 5 時間 14.4 mcg/ml, および 7 時間で 0.72 mcg/ml であった。

2) 尿中回収率：250 mg 1 回筋注時の尿中回収率は 7 時間迄に、3.75%~90.7% で、平均 64.1% であった。3 時間目に排泄量が最大となる例が多い。

3) 胆汁内濃度：胆嚢摘出犬に型のごとくカニューレを挿入し、CEP 20 mg/kg を筋注し、胆汁内への移行を検討した。その成績は 2 時間目に 20 mcg/ml 程度に達し、血清濃度とほぼ等しいかやや高い成績であった。

4) 臓器内濃度：家兎に 3 羽を 1 群として、50 mg/kg の CEP を筋注し、1°, 3°, 5°, 7° 目の各時間に、全採血して屠殺し、肺、肝、腎、脾および筋のエマルジョンをつくり、5 倍稀釈して測定に供した。その成績は、腎で著しく高く、肺、肝では血清濃度にほぼ等しく、脾、筋の順序に低下した。

5) 蛋白結合率：セロファンバック透析法で検討した成績では、蛋白結合は殆んど認められなかつた。

6) 臨床菌株の感受性：材料は臨床各科より分離した *Staph. aur.* 40 株および、*E. coli* 54 株で又、CET の *E. coli* に対する感受性テストには CEP と別の 34 株によつて行なわれた。その成績は、

Staph aur. { CEP : 0.1 mcg \geq に Peak を有し,
CE. T : 0.4 mcg " }

E. coli { CEP : 3.2~6.3 mcg に大部分集中したが少
数は 12.5~25 mcg 領域に分布を示した。
CET : (34 株) : 12.5 mcg に Peak あり,
やや高い濃度の側に寄る。

7) 臨床例:

ブドウ球菌性肺炎の2例に使用し、いずれも著効を奏した。使用量は1日1.0gで7~10日間使用した。

(118) Cephaloridine に関する 2,3 の
検討

(誌上発表)

北本 治・深谷一太・輪島豊子
東京大学伝研内科

Cephaloridine (CER) はイギリスで開発された半合成の新抗生物質である。本物質について基礎的に2,3の検討を行ない、臨床応用を試みたのでその成績について報告する。同じく7-amino-cephalosporanic acid から合成された Cephalothin (CET) についても比較検討したので併せて述べる。

ふどう球菌に対する感受性は37株について検討し、他剤耐性菌にもすべて感受性を示した。CER では0.1 \geq ~3.1 mcg/ml, CET では0.2~0.8 mcg/ml であった。赤痢菌に対する感受性は CER では1.6~6.3 mcg/ml, CET では3.1~50 mcg/ml の範囲にあった。

肝臓によりうける不活化は、従来の方法により行なったところ、CER では殆んど力価減少をみなかったが、CET では3時間後にやや低下を認めた。

赤血球吸着性は両剤とも少いようであった。

セロファン嚢による透析を行ない、血清蛋白結合率をしらべたところ、CET に比して CER はかなり高い値を示した。

マウスの臓器内濃度測定を20 mg/kg 筋肉内注射で行なつたところでは、腎において最も高値を示し、血中濃度の2~3倍に達した。CET よりも CER の方が臓器内移行が良好であった。また CER 100 mg/kg を経口投与した成績でも、かなりの臓器内濃度上昇をみとめることができた。

マウスの実験的感染症に対する治療効果を、マウス背部皮下にふどう球菌を接種し、直ちにそれぞれ50 mg/kg を筋注して膿瘍形成阻止効果を検討した。CER と CET との間には、 10^8 接種時には差がなかったが、 10^6 接種時には CER の方が CET より優る成績を取めた。

人に CER 筋注時、逐日定時採血して血中濃度を測定した。13~80 mcg/ml という値をえ、とくに窒素血症のあつた1例では高値を示した。24時間蓄尿にて尿中排泄量を検討したところでは、6~50% が尿中から検出された。

糞便内濃度は筋注時には低く、0~1 mcg/g に止つた。

臨床成績は細菌性赤痢3例に1日500 mg 2回、5~6日間筋注で治療し、2例は耐床的、病原体的にも有効であつた。のこり1例は臨床的にも有効であつたが、再排便をみ、他剤を追加する必要があつた。その他肺炎1例にX線的、臨床的にも有効であり、*Micrococcus* を有意の数分離した腎盂炎の1例にも有効であり、菌陰性化をみた。

本剤は耐性菌感染例に有効に作用する強力なる新抗生物質といふことができよう。

(119) Cephaloridine の臨床的応用

(誌上発表)

三方一沢・長谷川弥人・本間光夫
富岡一・武田宏・入交昭一郎
東条毅・鳥飼勝隆・白戸英一
山田淑儿

慶大三方内科

PC 類似核をもつが PC と交叉アレルギーがなく、しかもペニシラーゼに強い抵抗性のある広域性抗生剤、Cephalosporin C の登場をみたので、これに属する Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER) について臨床的応用を試みてみた。

まず各種の菌種に対する感受性状況を平板稀釈法で検討してみた。その結果ブドウ球菌に対する CET の MIC は0.10~0.78 mcg/ml, CER では0.01~3.12 mcg/ml であった。しかも20株中 PC-G に14株, TC に6株, CP に3株, SM に9株が25 u~mcg/ml 以上の耐性株であつた。この成績から PC-G のみならず, TC, CP, SM と交叉性のないことを知つた。なお菌株別にみると全般的に CER の方が CET より感受性が高かつた。亜急性細菌性心内膜炎患者血中より分離した緑連菌 (CET 23株, CER 24株) に対して CET は0.02~25 mcg/ml, CER は0.05~12.5 mcg/ml とかなりすぐれた MIC がみとめられた。しかし菌株別に検討した結果では一般に CER は PC-G, EM より、その感受性は $1/2 \sim \leq 1/32$ 低かつた。CET は CER より一層感受性が劣つていた。しかるに A 群溶連菌には CET は0.05~0.20 mcg/ml, CER は0.005~0.02 mcg/ml で、CER では PC-G, EM に匹敵する高い感受性がみとめられた。

これに加えて被検菌株 30 株中 14 株が TC に 25 mcg/ml 以上の耐性株であったことから CET, CER が A 群溶連菌の TC 耐性とも交叉耐性のないことが明らかにされた。一方胆汁より分離した *E. coli* に対する CER の MIC は $\leq 5 \sim 100 < \text{mcg/ml}$ であった。しかし 48 株中 35 株 (73%) は CER に 5 mcg/ml 以下であった。しかも常用抗生剤 (TC, CP, SM, KM, AB-PC) ならびに TC, CP, SM 3 者耐性株 (10 mcg/ml 以上) の過半数が CER に 5 mcg/ml 以下で、本剤の有用性がうかがわれた。なお CET では 10~25 mcg/ml の株が 49 株中 31 株 (63%) と過半数を占め、尿中よりの分離株でも略々同様の感受性状況がえられた。*Klebsiella* には 34 株中 CET では 8 株, CER では 13 株が 5 mcg/ml 以下であったにすぎず, 50~100 < mcg/ml の株が CET に 13 株 (38%), CER に 10 株 (29%) みとめられた。*Pr. vulgaris*, *morgani*, *rettgeri*, *Pseudomonas* 等では一部に 5 mcg/ml 以下の株も存在したが全般的には 50~100 < mcg/ml であった。

ついで CER の臨床効果をブドウ球菌感染症 1 例, グラム陰性菌感染症 6 例に 1 日 0.5~1.0 g 筋注投与して検討してみた。その結果ブドウ球菌性肺炎, *E. coli* による腎盂腎炎, *Klebsiella* による敗血症で著効, *Klebsiella* による骨髄炎, 気管支肺炎, *Providencia* に起因した汎発性腹膜炎で有効な成績をえた。副作用としては 1 例にごく軽度の局部痛を経験したにすぎなかつた。

(120) 合成 Cephalosporin C の臨床的研究

(誌上発表)

上田 泰・松本文夫・中村 昇
齋藤 篤・野田一雄・古屋千鶴子
大森雅久

東京慈恵会医科大学上田内科

合成 Cephalosporin C である Cephalothin (CET) および Cephaloridine (CER) について, Coagulase 陽性ブ菌, 大腸菌に対する感受性, 吸収排泄, 臓器内濃度, 臨床成績などを検討したので報告する。

1. Coagulase 陽性ブ菌 14 株の両剤に対する感受性分布は全株が CET では 0.2 mcg/ml 以下, CER では 0.8 mcg/ml 以下であり, かなり良い感受性を示している。また腎尿路系感染症患者より分離した大腸菌 70 株の感受性分布は CET では 1.6~100 mcg/ml 以上, CER では 0.8~25 mcg/ml にあつて大腸菌にかんしては CER の方がよりよい感受性を示している。

2. 健常者成人 3 例に CET および CER をそれぞれ

250, 500 mg 1 回筋注した際の血中濃度は CET, CER とも投与後 30 分に Peak があり, 250 mg では CET 6.38, CER 8.54, 500 mg では CET 10.64, CER 12.32 mcg/ml の値を示し, その後は急速に下降して 6 時間後には 0.5 mcg/ml 前後の値を示すにすぎない。ちなみに両剤の Half life を平均値から求めると, 250 mg では CET が 24 分, CER が 66 分, 500 mg では前者が 38 分, 後者が 64 分とくに CET が小である。

腎障害例とくに高度障害例における両剤 500 mg 筋注時の血中濃度は投与後 12 時間でも, Peak 時とほぼ同等の濃度を示し, 消長は極めて緩徐である。

また, Prabenecid の併用効果を両剤それぞれ 500 mg 1 回筋注時および Probenecid 0.5 g を筋注前 30 分に併用した際の血中濃度について検討すると, 両剤とも血中濃度の延長傾向が併用時にみられるが, その差は CET において顕著である。

3. 尿中排泄濃度 (0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24 時間) は CET では 250 mg で 21~1380, 500 mg で 16~1580, CET では 250 mg で 56~1026, 500 mg で 76~1340 mcg/ml で, いずれも 6 時間以内が高値を示している。24 時間までの尿中回収率は 250 mg では CET が 93%, CER が 86%, 500 mg では前者が 68%, 後者が 60% と CET においてやや高率である。また Probenecid 併用時の尿中回収率は CET においてやや低率の傾向がみられた。

さらに両剤の腎 Clearance 値を測定すると, CET が 386.4, CER が 147.0 cc/min. で CET は CER の 2 倍強となつている。

これらの成績から CET の方が尿中排泄はよく, CET は糸球体および尿管から排泄されることが考えられる。

4. 健常犬を用いた両剤の胆汁内濃度は 10 mg/kg の筋注では Peak が 1~2 時間後にあり, いずれも 10 mcg/ml 前後の低値を示している。

5. 髄液内濃度を神経系に異常のない成人患者に両剤それぞれ 500 mg 筋注後, 1.5 時間以内に腰椎穿刺して測定したところ, CET は 0.05 以下, CER は 0.1~0.25 mcg/ml であった。

6. 健常ラットに CET, CER 20 mg/kg 1 回筋注したときの臓器内濃度は両剤とも腎がもつとも高く, ついで肺, 脾, 肝, 脳の順である。また, Peak 時の臓器内濃度は腎以外では血中濃度より低値を示している。両剤を比較すると CER においてははるかに高い臓器内濃度が得られている。

7. 内科系感染症 13 例に CET あるいは CER を使用し, CET 使用例は細菌性肺炎, 急性腎盂腎炎, 亜急性細菌性心内膜炎各 1 例計 3 例で, 2 例に有効の結果を

得、CER は細菌性肺炎 6 例、慢性腎盂腎炎 2 例、亜急性細菌性心内膜炎、慢性気管支炎各 1 例計 10 例に使用し、7 例に有効の結果を得た。

副作用としては CER ではみるべきものはなかつたが、CET では筋注局所の疼痛著しく、投与を中止せざるを得ない症例があつた。

(121) Cephaloridine の使用経験

(誌上発表)

中川圭一・小西泰・庄司文夫

渡辺健太郎・栗塚一男

東京共済病院内科

7-Aminocephalosporanic acid から誘導合成された新抗生剤 Cephaloridine (CER) について次の実験を行なつた。

1) 本院中央検査室で臨床材料から分離保存した病原性ブドウ球菌および大腸菌につき Heart-Infusion 寒天を用いて平板寒天希釈法で感受性を測定した。

A) 病原性ブドウ球菌に対する各種抗生物質の感受性

株数は 37 株で、抗生物質は CER, Cephalotin (CET), PCG, PE-PC, DMP-PC, MPI-PC, AB-PC の 7 種類である、CER に対しては大部分が 0.05~0.25 mcg/ml の感受性を示し、CET に対しては CER よりやや弱い感受性を示し、これら両者に対して耐性の株が 1 株認められた。上記の PC に 50 mcg/ml (PCG に対しては 50 u/ml) 以上の耐性を示した株に対しても CER, CET は感受性を示したが、3 剤耐性の 2 株に対しては CER, CET ともに低い感受性を示した。

B) 大腸菌に対する各種抗生物質の感受性株数は 31 株で、抗生物質は SM, CP, TC, KM, AB-PC, CER, CET の 7 種類である。CER, CET の MIC はそれぞれ 2.5 mcg/ml, 10 mcg/ml 以下が大部分であつた。感受性は CER>AB-PC>KM>CET>TC>CP>SM の順に低下した。SM, TC, CP に対しては高度耐性株が多く、3 者に 50 mcg 以上の耐性を示した株は 14 株あつたが、これらに対しても CER は感受性を示したものが大部分であつた。CER に 50 mcg/ml 耐性を示した 1 株は CET 100 mcg/ml 耐性、AB-PC 50 mcg/ml, KM 2.5 mcg/ml, TC 100 mcg/ml, CP 100 mcg/ml, SM 50 mcg/ml 耐性を示した。

2) 吸収、排泄

CER 投与後の体液中濃度測定は溶連菌 COOK 株を用いる鳥居氏重層法によつた。

250 mg 1 回筋注時の血中濃度——2 例の気管支肺炎

患者に初回投与後 1, 2, 3, 6, 12 時間後に血中濃度を測定したが、その平均値は 1 時間 11.25 mcg/ml, 2 時間 12.1 mcg/ml, 3 時間 3.2 mcg/ml, 6 時間 2.0 mcg/ml, 12 時間 0.37 mcg/ml を示した。

500 mg 1 回筋注時の血中濃度——気管支肺炎 1 例、肺結核 1 例に 500 mg 筋注した時の 2 例の平均値は 1 時間 8.0 mcg/ml, 2 時間 5.35 mcg/ml, 3 時間 2.65 mcg/ml, 6 時間 2.2 mcg/ml, 12 時間 0.235 mcg/ml を示した。

上記の結果は 500 mg 筋注の方が 250 mg 筋注より下まわる血中濃度を得たことになるが、250 mg 筋注例に尿排泄のきわめて少かつた例があつたためと思われる。

尿中排泄率は気管支肺炎 59 才の場合 12 時間までに 2.1%, 肺結核 21 才の場合 12 時間までに 5% 以上であつた。

3) 臨床応用例

細菌性肺炎 6 例、急性気管支炎 2 例、肺化膿症 1 例、膿胸 1 例計 10 例に 1 日 250 mg×2 または 500 mg×2 の投与量で 7 日~16 日間投与した結果は肺化膿症、膿胸を除く 8 例においては著効または有効を示したが、肺化膿症、膿胸に対しては無効であつた。肺化膿症に対しては投与量、投与期間ともに不足であつたと思われるし、膿胸に対しては他の抗生剤もすべて無効で外科的処置を施してはじめて治癒にむかつた。

なお副作用は全例に認められなかつた。

上記の結果から CER は抗菌スペクトルムの広い新抗生剤として各種感染症に広く使用されるものと期待される。

(122) 合成 Cephalosporin C に関する研究

(誌上発表)

青山進午・森田繁二・高田道子

金子 宏・垂水明夫

名大青山内科

後藤幸夫・川口 寛・伊藤勝久

小沼 賢・辻 重春

名市大第一内科

Cephaloridine (CER) および Cephalothin (CET) の基礎的、臨床的研究の結果を報告する。

1) 試験管内抗菌力

i) 各種細菌 41 株に対する CER, CET の抗菌力を希釈培養法によつて比較観察した。CER は *Staphylo.*

aureus, *Strept. haemo.*, *Strepto. faecalis*, *Diploc. pneumo.* などのグラム陽性球菌, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Aerobacter* などのグラム陰性菌に対して, *Strept. faecalis* および *Proteus* を除いていずれの菌株にも優れた感受性を示した。CET は全般的に CER よりも抗菌力の劣る結果が得られた。

ii) 病院患者から分離した病原性ブ菌 88 株について, CER は殆どどの株が 0.015~0.4 mcg/cc, CET は 0.1~0.8 mcg/cc の最低発育阻止濃度を示し, いずれも耐性菌はみられないが, CER の方がやや優る感受性を示した。

2) 血中濃度および尿中排泄

健康人に CER, CET それぞれ 500 mg を筋注し, ブ菌寺島株を用いた重層法によつて血中濃度および尿中排泄を測定した。CER, CET 共に血中濃度は 30 分で最高値に達し, 以後漸減するが, CET は CER に比し最高値も高く, 排泄も速かであつた。6 時間における尿中排泄率も CET は CER に比し高値を示した。

3) ディスク法による CER の感受性

患者から分離した各種細菌 156 株について 2 濃度ディスクによる CER の感受性を観察した。*Staphylo.* および *Strepto.* などのグラム陽性球菌では CER 耐性株は極めて少いのに対し, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などには, かなりの耐性がみられ, *Pseudomonas*, *Cloaca*, *Citrobacter* などには殆んど耐性を示した。

4) 臨床成績

大葉性肺炎 2 例, 気管支肺炎 1 例, 非定型肺炎 1 例, 肺結核との混合感染 1 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 伝染性単核症 1 例, 計 8 例の内科的感染症に CER を使用し臨床成績を観察した。2 例の大葉性肺炎は起炎菌の *Staphylo. aureus* が他剤にかなりの耐性を示したが, 本剤により有効であつた。気管支肺炎, 肺結核混合感染, 慢性気管支炎の症例は共に症状所見の好転を認め, 急性膀胱炎の 1 例は著効を示した。非定型肺炎は無効であつたが, 伝染性単核症の症例では 500 mg 筋注 5 時間後に全身に痒痒性びまん性紅斑が出現し, 使用を中止した。本剤による薬疹と考えられるが, 本症例はペニシリンテストの結果は陰性であつた。ほかには副作用を認めなかつた。

以上, CER, CET 共に広領域抗生剤としての優れた抗菌力が観察されたが, CER が CET に比し優れるようであり, 血中濃度のピークおよび尿中排泄率は CET の方がやや高値を示した。CET の臨床成績については検討中であるが, 両剤共耐性菌を含めた各種感染症に対する有効性が窺われた。

(123) Cephaloridine の基礎的臨床的研究

(誌上発表)

大久保 滉・藤本安男・大沢 清

関西医大第一内科

1. 試験管内感受性

関西医大中検で得たコアグラエゼ陽性ブドウ球菌のブイオン稀釈法による Cephaloridine (C. E. P.) による最少発育阻止濃度を測定した。同時に Tetracycline による最少発育阻止濃度も測定して比較した。15 株の比較では CEP と Tetracycline の間には交叉耐性は認められなかつた。20 株のコアグラエゼ陽性ブ菌の CEP に対する M. I. C. は, 0.1 mcg/ml 以下が 5 株, 0.2~1.6 mcg/ml が 7 株, 3.1 mcg/ml が 7 株, 6.3 mcg/ml が 1 株で, 大部分が感受性であつた。

2. ラット臓器内濃度

体重 200 g 前後のラットを 3 匹を 1 群とし, CEP を 100 mg/kg (体重) の割合に筋注し, 1/2, 1, 2 時間目に瀉血死させ, 肝, 脾, 腎, 肺, 脳, 筋肉及び血液中の濃度を測定した。各臓器の濃度は, 腎>血液>肺, 肝>脾, 筋>脳の順で, 腎の濃度は極めて高濃度で, 血液の 5~8 倍に達する。此のラット臓器内濃度の分布様式は, 従来著者等が発表して来た, 各種抗生物質のラット臓器内濃度の成績とくらべると, Penicillin G の筋注時のそれと最も相似している。

又, 臓器エマルジョンによる CEP の回収実験は, 未だ結論に達しなかつたが, 5 倍稀釈ラット臓器エマルジョンによる CEP の力価の低下は殆んどない傾向にあるといえる。

3. 人体に於ける血中濃度並びに尿中排泄量 CEP を 500 mg 筋注 1 回の時の, 1~12 時間目の血中濃度は, 1 時間 7.0~29.0 mcg/ml, 2 時間 3.8~15.0 mcg/ml, 4 時間 1.5 mcg/ml, 6 時間 0~0.83 mcg/ml, 12 時間痕跡, であつた。尿中排泄総量は, 1 例であるが 4 時間で, 投与量の 60% を回収した。

4. 臨牀使用成績

未だ例数が少く, 現在の所確実な評価は不可能で, 現在牀用を加えつつある。注射による副作用は認められなかつた。

尚 CEP の濃度の測定は, すべて枯草菌を用いる帯培養法による生物学的活性値である。又 CEP は, すべて Glaxo 社製品である。