

dia) ならびに 20 および 40 mg/kg でわずかに短縮 (tachycardia) したが、各棘波の形状には影響なかつた。

したがって、心臓に対しては *in vitro*, *in vivo* いずれの場合にも 2 相性の作用をみとめた。

ウサギ摘出腸管を亢進 ( $10^{-6}$ g/ml) および抑制 ( $5 \times 10^{-4}$ g/ml 以上) した。なお、この抑制は Imidazoline の前処置で拮抗される場合もあつた。このような心臓および腸管に対する作用は栄養液で洗浄することにより速やかに回復した。

摘出ウサギ耳殻血管に対し ( $10^{-6} \sim 10^{-2}$ g/ml) ほとんど影響を与えないが、ウサギ皮膚血管透過性を 1,000 mcg で亢進した。この血管透過性の亢進は acetylcholine よりもむしろ histamine のそれに類似していた。

高濃度 (50 mg/ml) をマウスの皮下に適用した際には適用部の著明な腫脹がみとめられ、多量の濾出液がみられたが出血はなかつた。

Urethane 麻酔ウサギの血圧および呼吸に対し、10 mg/kg 適用例では一過性の血圧下降および呼吸抑制作用がみられ、この作用は atropine あるいは vagotomy の前処理によりほとんど拮抗されなかつた。

眼に直接点眼 ( $10 \sim 1,000$  mcg/ml) してもみとむべき局所作用はみられず、眼圧に対してもほとんど影響はなかつた。

以上の諸事実より、FU の薬理作用は他の多くの抗癌剤にみられるような自律神経と介しての作用も否定し難いが、主として直接作用によるものと考えられる。

また、FU の作用態度および作用度を既存の抗癌剤のそれと比較すると概して nitromin と同一傾向であつた。

したがって、FU は治療量およびそれ以上の量においても著明な薬理作用のないことをうかがい得た。

#### 主題 C-2 抗生剤の各種濃度

#### (167) チオフェニコールの化学的定量法

有田 隆一・堀 了平  
上 杉 孝・片山 幸一  
北大薬学部

チオフェニコール [D-threo-2-Dichloroacetamido-1-(4-methylsulfonyl phenyl)-1,3-propanediol] (TP) はクロラムフェニコール類似の構造をもつ合成抗菌性物質

である。このものの体内変化、毒性、安全性、その他、他医薬品併用時等における生体内動態を検討するために、鋭敏にして簡便な定量法を得るべく検討した結果、実用的に充分使用することのできる定量法を確立した。

定量の原理は、TP の加水分解により生ずる TP 塩基 [D-threo-2-Amino-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1,3-propanediol] を過ヨード酸酸化により、パラメチルスルホンルベンツアルデヒドに導き硫酸存在下、アゾベンゼンフェニルヒドラジンスルホン酸 (APHS) と反応せしめ生ずる、安定な黄色色素の 415 m $\mu$  の吸光度を測定するものである。

なお本法は TP 以外のクロラムフェニコール誘導体の定量にも応用できる。

発色試薬は市販の APHS にアニリンを作用させ得られる APHS・アニリン塩を用時メタノールに溶解して用いる。

定量操作：検体 (2~60  $\mu$ g) を N-NaOH 2 ml とともに沸騰水浴上加熱、加水分解し、1.45 M-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2 ml で中和した後、ジクロルエタン 5 ml と 0.5% -NaIO<sub>4</sub> 3 ml を加え、10 分間振とうの下に酸化、抽出を同時に行なう。ジクロルエタン層を分離し、その一定量を取り、0.02% APHS-アニリン塩メタノール溶液 3 ml および硫酸のメタノール溶液 (12%) 1 ml を加え 70 $\pm$ 1 $^{\circ}$  45 分間水浴中加熱発色を行なう。冷後 0.5 ml のメタノールを加え、ジクロルエタンで全量 10 ml とし、その 5 ml を 5 N-HCl 4 ml で洗浄後、有機層を同様に操作したブランクを対照として波長 415 m $\mu$  の吸光度を測定する。

さらに本法を尿中の予想される代謝物の分離定量に応用した。すなわち、代謝産物をも含めた総 TP は先に述べた定量操作に酢酸エチル、ジクロルエタンによる常尿成分除去操作を加えた方法で定量し、未変化の TP は酢酸エチルで抽出する方法を用い、TP 塩基は尿を酢酸エチル、ジクロルエタンで洗浄後直接過ヨード酸酸化を行なう方法でそれぞれ定量した。

この分離定量法を用い、TP 経口投与時の尿中排泄量を成人男子 4 例、家兎 3 例につき測定した結果、ヒトにおいて 1.0 g 投与後 24 時間で総 TP は 70~75%、TP は 65~70%、TP 塩基は約 2% の排泄があり、家兎において 0.2 g 投与後 24 時間で総 TP は約 30%、TP は約 20%、TP 塩基は約 2% の排泄がみられた。

(168) *Mycobacterium parafortuitum*  
を検定菌とする寒天平板拡散法による INH, Ethambutol 体液中濃度測定法

金 沢 裕・倉又利夫  
新潟鉄道病院  
東 村 道 雄  
国立療養所中部病院

さきにわれわれは土壌から INH 高感受性の迅速発育型抗酸菌 M. H-7 株を分離し、本菌株を検定菌として血清中 INH 濃度 0.1 mcg/ml, Ethambutol (EB) 0.6 mcg/ml 以上を2日以内に測定しうる薄層カップ法を報告した。M. H-7 株はその性状が *M. phlei*, *M. fortuitum* のいずれとも一致しないので菌種を同定しかねていた。その後検討を加えた結果、東村が新たに記載したアミダーゼ系列は *M. fortuitum* と同様であるが、アリアルサルファターゼ3日試験(-), サリチレート分解試験(-), PAS 分解試験(-), NaNO<sub>2</sub> 利用(-)などの点で *M. fortuitum* と異なる新菌種 *M. parafortuitum* に属することが明らかになった。したがって *M. parafortuitum* はこれらの抗結核剤に高感受性を有し、微量測定 of 検定菌として用いうる可能性が考えられた。*M. parafortuitum* 保存株6株について各種抗結核剤に対する感受性を平板キック法で検し、その MIC 値が INH 0.0312 mcg/ml の 305 株と、EB 0.0625 mcg/ml の 314 株を見出すことができた。

*M. parafortuitum* 305 株を検定菌、Trypticase soy agar を検定培地とする薄層平板カップ法を行ない、INH の対数濃度と阻止円直径の間に直線関係が成立し、血清中濃度最低 0.1 mcg/ml まで測定可能であった。実際に本法により INH 投与後の血清中濃度の測定が可能で、代謝型の決定に役立つことをたしかめた。また INH の各種 Metabolites に対する本株の感受性は free-INH > Pyruvic acid isonicotinyl hydrazone =  $\alpha$ -Ketoglutaric acid isonicotinyl hydrazone > D-Glucose isonicotinyl hydrazone の順であり、Isonicotinic acid, Acetyl INH には感受性は全くみられなかつた。本 *M. parafortuitum* 305 株は、M. H-7 株に比しやや鋭敏度が低い (M. H-7 株は Trypticase soy agar 使用では血清中 0.0625 mcg/ml まで測定可能) が発育が早く、36 時間でつねに判定可能な利点があつた。

また M. 314 株を検定菌とする薄層カップ法を行ない血清中、EB 対数濃度と阻止円直径の間に直線関係が成立し、最低 0.125 mcg/ml 以上測定可能であった。すな

わち従来の M. H-7 株、*M. smegmatis* 607 に比し著しく感度が高く、しかも 36 時間以内に測定可能な利点があり、実際に EB 服用後の血清中、肋水中濃度の測定が可能であつた。

(169) Aminobenzyl-Penicillin の基礎的臨牀的研究

藤本安男・後藤真清・東田二郎  
関西医科大学第一内科

1. 臓器内濃度

動物はラットを用い、3匹を以て1群とした。まずラットの各臓器の5倍稀釈エマルジョンによる Recovery をみるに、AB-PC は 100% 回収され、これは Penicillin G と同じである。次にラットに AB-PC を経口投与し、時間的に各臓器内濃度をみるに、肝>腎>肺、血液、脾>筋の順で、従来の経口 Penicillin 剤である MPI-PC および MCI-PC と同じ傾向であるが、AB-PC のほうが、肝および血中濃度が高い。次に AB-PC を筋注した場合、腎の濃度が最高になる他は内服と同じあり、Penicillin G の筋注時と同傾向である。しかし AB-PC のほうが、時間的低下が緩やかである。

2. 血中濃度

成人に 500 mg 経口投与すると、ピークは2時間目で 3.7 mcg/ml であり、6時間目で 0.27 mcg/ml であつた。250 mg を筋注すると1時間で 3.4 mcg/ml、6時間目で 0.47 mcg/ml である。

3. 胆汁内濃度

家兎に AB-PC を静注して、胆汁中濃度並びに血中濃度を測定した。これを同様に同量投与した場合の Penicillin G と比較すると、AB-PC の胆汁中濃度は極めて高く、血中濃度の数十倍から数百倍に達する。これは AB-PC を内服させても同様で、極めて高い胆汁中濃度を示す。

次に人体における胆汁中濃度、胆嚢内胆汁中濃度、胆嚢内濃度を、十二指腸ゾンデまたは胆嚢摘出術を実施した症例で測定した。胆道内胆汁、胆嚢内胆汁および胆嚢壁内濃度は、たいたい同時に測定した血中濃度より高く、充分有効濃度を示しているが、家兎におけるような著しい高濃度ではなかつた。

4. 臨牀使用成績

臨牀的には主として内服で、1日 1,500~2,000 mg を7日から25日にわたって投与した。副作用は1例も経験しなかつた。胆嚢炎の6例は、ゾンデによる菌の検出がすべて不成功に終り、したがって効果は臨牀症状によつて判定したが、3例有効、2例やや有効、1例不明で

あつた。腎盂腎炎の7例は、すべて原因菌を決定し、この消失によつて効果を判定した。AB-PC 耐性の大腸菌による2例が無効であつたが、他の5例は有効であつた。

### (170) 測定条件の基準化による抗生物質血中濃度の比較検討

青河寛次・山路邦彦  
国立舞鶴産婦人科

体内分布の測定条件をできるだけ基準化することにより、抗生物質の血中濃度を比較検討する目的で、以下の実験を行なつたので報告する。

実験対象(年齢・性・健康度・体重・生活環境など)・薬剤投与方法・測定方法(測定者を含む)をさうとう厳格に基準化して、6種の Macrolide 系抗生物質を投与して追求した。

まず、空腹時の血中濃度測定成績を薬剤別にプロットして、その平均値並びに症例別に薬剤ごとのグラフをえがき考察した。薬剤間の差異については、投与2時間後における血中濃度の順位比較、および最高血中濃度の順位比較により、W係数を求めF検定を行なつてみた。その成績では、薬剤によつて血中濃度に順位をつけることができ、EM-estolate はいずれの Volunteer に対しても血中濃度が高く、 $P < 0.05$  で有意差がある。

薬剤間の順位をつけると、EM estolate > TAO > EM base > EM stearate > LM base > EM ethylsuccinate となる。

いつぼう、個体差についての順位一致度の検定を行なうと  $P < 0.05$  で有意差があり、吸収の良好な人と不良な人との間には順位をつけることができる。

次に、血中濃度に及ぼす食事の影響を考察するため、EM estolate, EM base, EM stearate について、空腹時および食後30分に投与して比較したところ、各薬剤別の血中濃度の peak は両者間に有意差をみとめず、peak 出現時間が約1時間遅延する。

また、薬剤間の差異は問題にせず、血中濃度の peak の高さに対する食事の影響をみるため、WMPSP test を行なうと有意差があつた。しかし、上述の成績は5例についての検討であるので、今後、例数を加えながら、さらに追求する予定である。

### (171) 実験的腎盂腎炎に於ける尿路感染治療剤の腎内拡散について 第4報

合成セファロスポリンC

大越正秋・名出頼男・川村 猛  
鈴木恵三・川上 隆・長久保一朗  
慶応大学泌尿科

われわれは腎盂腎炎腎内における薬剤の動態を調査しているが、今回サルファ剤、テトラサイクリン誘導体についてセファロスポリンCについて聊かの知見を得た。

ラットに血行性感染による実験的腎盂腎炎を起さしめ、菌接種後48時間目に Cephalothin, Cephaloridine をそれぞれ 10 mg/kg の割合で静注し30分後に犠牲にして血中、腎組織および尿の薬剤を定量した。腎はさらに凍結しつつ皮質、髄質および乳頭部に分けてそれぞれの濃度を測定した。

この注射量および時間の条件下では正常ラットに比較して腎盂腎炎を起こしたものは血中濃度に著しい差異を認めないに拘わらず、両剤とも著しくその濃度が低下し、かつ血中腎内濃度分布の勾配も阻害された。この傾向はサルファ剤、テトラサイクリン誘導体と同様であるが、われわれの使用した起炎菌が Cephalosporinase 産生株であるので炎症腎内では両剤が、酵素学的にその生物学的活性を減少していることが予想された。そのため、両剤を含む broth 中に本起炎菌を Inoculate し、shaking culture を行なつて継続的に両剤の生物学的活性を調査したところ、両剤は30分後に約1/5、2時間で全く消失することを確めた。さらに細菌の増殖しない緩衝液中でこの実験をくり返したが Control と同様であつた。

以上2つの実験により、本剤を Cephalosporinase 産生株による腎盂腎炎または炎症病巣に使用する場合は Cephalosporinase による急速な薬剤の不活性化を考慮する要があり、Cephalosporinase blocking agent である DMP-PC 等との併用が望まれる。

### (172) 合成セファロスポリンCと合成ペニシリンとの併用の問題 第2報

大越正秋・名出頼男・川村 猛  
鈴木恵三・川上 隆・長久保一朗  
慶応大学泌尿器科

われわれは昨年の本会総会において、尿路感染症より

分離したグラム陰性桿菌の中で、Cephaloridine(CER)耐性株を選び、比濁法による観察結果から、本剤とCephalosporinase(CER-ase)、InhibitorとしてMethicillin(MET)を併用すると、協合作用(Synergistic Action)を認めたことを報告した。今回は協合作用感受性株の中から*Citrobacter* 1株について、両薬剤の併用効果を比濁法、平板希釈法でテストした後本菌より得たCER-aseのMETによるActivity Inhibitionについて検討した結果を述べる。

まず比濁法による結果では、CER単独250 mcg/mlおよびMET単独500 mcg/mlでは、時間の経過とともにControlとほぼ同様の増殖をみた。CER単独500 mcg/mlでは前3者よりやや低いが、やはり増殖傾向は同じである。いつぼう、両者併用CER 100 mcg/mlおよびMET 10 mcg/mlでは、次第に菌の溶解をみ、明らかに両者の協合作用を認めた。METを50倍、すなわち500 mcg/ml加えても結果は同様であつた。本法でMETを最少限どこまで濃度を下げて同様の効果を得られるかについては目下検討中である。

次に両薬剤を各種濃度に組合せた平板希釈法による感受性をテストした。方法はDifcoのPenassay BrothにPrecultureした菌を約 $10^4$ を平板に塗り、37°C Overnight Cultureの結果を判定した。CER単独ではMICは250 mcg/ml、MET単独では500 mcg/mlであつた。併用例のMICは、CER 10 mcg/mlとMET 100 mcg/ml、CER 25 mcg/mlとMET 100 mcg/ml、CER 50 mcg/mlとMET 50 mcg/ml、CER 100 mcg/mlとMET 5 mcg/mlで本法でも明らかに協合作用を認めた。

最後に本菌より得たCER-aseのActivityをPERRETによるIodometric AssayをModifyした方法により測定しMETによるInhibitionをテストした(C. J. PERRET, Nature, Vol. 174, 1012, 1954)。Enzymeとして用いたものは本菌をPenassay Brothにper ml  $2 \times 10^{10}$ に増菌した後、2回遠沈、per ml 50 mgにSuspendした後、Sonicatorにて5分間、約99%の菌数を破壊し、さらに遠沈した上清である。本菌のCER-aseのActivityは173.3 U.Dであつた。METを1,000分の1量加えると89.7%、100分の1、10分の1とともに94.9%のInhibitionを認めた。等量および10倍量では100%であつた。

以上、CERおよびMETの協合作用を*in vitro*においてまず比濁法で、次いで簡易スクリーニングとして平板希釈法の結果について述べた。この両実験とともに協合作用が認められたが、それぞれの方法で各種条件が異なり、相関関係については結論は得られなかつた。次いで本菌より得たCER-aseがMETによりInhibition

を受けることを述べた。なおわれわれは2例の難治療の*Pseudomonas*に起因する慢性腎盂腎炎の症例に両薬剤の併用療法を用いて良好な治療成績をみ、発表する予定であつたが、本年3月OxfordのCER Conferenceおよび本年日本泌尿器科学会総会特別講演において概略を発表したので敢えて割愛し、今後症例を増して発表する予定である。

### (173) 化学療法における蛋白分解酵素の併用効果 III

逐日的局所内濃度の推移

石井良治・石引久弥・大井博之  
恒川 陽・中村泰夫・山口和邦  
慶応義塾大学医学部外科学教室

蛋白分解酵素の化学療法剤の局所内濃度および血中濃度に及ぼす影響を報告したが今回は臨牀的に実際施行している連日投与時の検討を報告する。体重約3kgの成熟家兎の背部皮下の1側に有窓合成樹脂球を埋没、他側は球周囲を約1cm間隔で皮下まで縫合を行ない局所循環障害条件を作製した。両側球中にPC感性の病原黄色ブ菌を注入した。菌注入群と菌非注入群に分け、さらに両群にPC単独投与と $\alpha$ -chymotrypsin併用を行ない、これら4群に7日間連続投与を施行して局所内濃度が最高値を示す1時間値を逐日的に測定した。投与量はPC-G 1万u/kg、 $\alpha$ -chym. 5mg/羽で1日1回球埋没直後より24時間ごとに筋注した。非縫合における前記4群の2日目の局所内濃度は5.0~1.1u/mlと各群の全経過中の第1峰を形成し以後速かに下降して4~5日目には1.0~0.2u/mlと各群とも最低値を示し、6日目には2.4~1.4u/mlで全例第2峰をなし7日目には再び下降してすべて1.0u/ml前後の値に集中したが全経過を通じ単独例に比し併用例はやや高値を示した。周囲縫合の4群では2日目に2.0~1.4u/mlを示し、その後減少して4~5日目は0.6~0.3u/mlの間で各群の最低値をとるが以後は一定の傾向はみられなかつた。これらと同時に血中濃度の1時間値を逐日的に測定し対比すると単独例および併用例の1日目の濃度はおのおの5.7, 5.1u/mlで全経過のうち最高値をとり以後下降して3~4日で2.1, 2.6u/mlの最低値となり6日目には3.7, 1.9u/mlで両側とも第2峰を表わし局所内濃度と同様の傾向を示した。また菌注入群の病理組織学的所見からは術後1~3日では滲出性病変がみられ単独例より併用例がやや軽度であつた。術後5~7日目では単独例は線維化が、併用例では周囲組織のリンパ管の拡張が特異的所見であつた。全般的には非縫合群に比し縫合群は急性変化

が遷延し増殖機転が遅延かつ高度に認められた。以上 PC 単独例および  $\alpha$ -chym. 併用例における局所炎症巣の機能的変化の面では局所内濃度、血中濃度を、器質的な変化の面では病理組織学的所見を逐日的に観察した結果、各例群におけるそれぞれの所見は平行し、いずれもだいたい 2 相性の経過をとり併用例が単独例に比しやや良好な治癒過程をとつたように思われる。すなわち併用における  $\alpha$ -chym. の影響は前記実験成績のみから判断すると初期においては既存毛細血管の透過性を亢進させ PC の組織内移行を助長して急性炎症を抑え、その後炎症組織の吸収機転を促進して線維化を抑制すると考えられる。全経過からみて蛋白分解酵素  $\alpha$ -chym. は PC 単独例に比し著明ではないにしても治癒過程に寄与しているものと思われる。なおこの際、組織学的なリンパ管の拡張は併用効果の解明に意義ある所見であり今後、機能的な脈管系の検討の必要性を示唆するものとする。

### 主題 C-3 抗生剤の投与方法

#### (174) 慢性肺感染症に対する抗生物質、 副腎皮質ホルモンの深部噴霧療法

中村 隆・松本慶蔵・横山絃一  
東北大学中村内科

気管支、気管支肺炎や気管支拡張症あるいは慢性肺気腫の喀痰の多い病型の治療は、単なる感染に止らず、気管支上皮の病理学的変化による過分泌も伴って感染との悪循環が基盤の 1 つにもなっているため、なかなか困難な場合がかなりある。

この打開の道として起炎菌を正しく決定し、充分病巣部位に抗菌剤が到達するようにすることが重要である。

そこで、気管支内に中村が考案した Alveolobronchography 用のゾンデを経鼻—気管支経由で挿入し一定圧の許に薬剤を噴霧注入せしめる方法を新しく考案し治療を行なった。

対象症例：11 症例（慢性肺気腫 4 例、気管支、気管支肺炎 2 例、感染性喘息 2 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 1 例、高熱を伴う肺癌 1 例）。

#### 使用薬剤

a) CER 0.25~0.5 g, KM 0.5~1.0 g

b) 副腎皮質ホルモン Prednine 10~20 mg, cortisone acetate 1 mg

これらの薬剤選定は局所採痰法により得られた細菌の薬剤感受性に従った。薬剤を生理食塩水、蒸留水 5~8 ml に溶解した。

#### § 具体的方法

Alveolobronchography 用ゾンデのいつぼうを 0.1~0.2 気圧に定め、いつぼうに上記薬剤を連結し、X線テレビ下に目的になつた気管支にゾンデ先端が入つていることを確認して噴霧注入する。約 3~5 分かけてゆっくり入れる。

#### § 効果確認の方法

喀痰量の減少、喀痰の色調の改善、胸部 X線所見の改善、呼吸困難発作の軽減、喀痰内細菌数の減少、肺機能の改善、赤沈・白血球・CRP 等感染パラメーターの改善をその指標として 3 者以上の改善を有効、5 者以上を著効とした。

§ 効果：著効 3, 有効 5, 無効 3 であつた。

著効症例：化膿病巣の高度な症例感染の明らかな CPE であつた。

無効症例：感染菌の明らかでなかつた肺癌や喘息。

§ 吸入後の薬剤の血中濃度・痰中濃度

CER 0.25 g+cortisone acetate 1 mg を気管支内に注入した 4 例（気管支肺炎 2 例、肺気腫 2 例）につき検討した。

気管支肺炎の薬剤血中濃度上昇は CPE に比較し極めて低いが、CPE では吸入後 5~7 時間でもピークを継続する。痰中濃度は逆に気管支肺炎で高く持続する。

結論：深部噴霧注入法による薬剤注入は確実で、大量吸入も可能である。効果は明らかであるが、全身療法と併用するとますます良く、単独では治療は困難である。その際気管支局所採痰法を行ない起炎菌を決定し、薬剤を決定する。過分泌に副腎皮質ホルモン注入が良い。

最適は全身化学療法で退界に近い既に限界に近い慢性感染症である。本法により血中薬剤濃度を測定すれば気管支、肺胞系の機能を知る 1 方法となる。

#### (175) PC 大量療法について

中村 隆・松本慶蔵  
斎藤順治・横山絃一  
東北大学中村内科

抗生物質中、アナフィラキシーショックを別にすれば、PC ほど化学療法係数が高い薬剤はないといつて過言ではない。しかるに耐性菌の出現は PC の有効性についての認識を薄めさせ、その正しい使用を阻害しているのが現況である。そこで私どもは 1965 年より 1967 年 5 月までに PC 大量投与による感染症治療経験を 12 症例について得たので報告する。私どもは既に報告しているが、呼吸器由来大腸菌は PC に対して MIC 31~125 mcg/dl のものが 25 株中 20 株 (80%) に達することを示したが、このことは PC の投与方法による適応の拡大を示すものでもある。

また 1967, 4~5 月に亘る 2 カ月間に中村内科外来・入院患者の喀痰より分離し, No. 110 培地に生育したブ菌 26 株, 緑連菌 9 株, 溶連菌 11 株, 肺炎菌 32 株, インフルエンザ菌 2 株につき PC, EM, TC 3 剤のディスク耐性を検討したところ, ブ菌を除き, 他菌は 3 剤に感受性を保有するが, ことに PC が優れていることが知られた (54 株中 PC 耐性菌 2 株, EM 耐性菌, TC 耐性菌各 5 株)。

PC 大量投与療法 (PC 1,000 万単位以上点滴静注法) 自験 12 症例は, 細菌性髄膜炎 (肺炎球菌, 連鎖球菌) 2 例, 心内膜炎 2 例 (緑連菌 2 例内 1 例はブ菌に交代), リウマチ熱の疑い 1 例, 敗血症 (黄ブ菌) 2 例, 気管支・気管支肺炎 1 例 (インフルエンザ菌), 慢性肺炎 (連鎖球菌) 1 例, 起炎菌不明の重症肺炎 1 例, 肺癌+高熱 1 例, 起炎菌不明の腹腔内膿瘍 1 例からなる。

投与用量は 1,000 万~2,000 万単位で最小 4 日最高 41 日に亘つた。効果は著効 6 例, 有効 1 例, 無効 4 例, 著効より無効 1 例である。内黄ブ菌によるもの 2 例は無効であり, 局所採痰ブ菌の証明されない高熱を伴う肺癌, 菌の証明されないリウマチ熱の疑いの症例が無効であった。ブ菌以外の起炎菌の明らかな重症症例に著効を示したことは意義深い。

症例中興味深いものに, 上気道感染後 3 回起した細菌性髄膜炎, CM, EM, SM, PE-PC が無効で PC 大量投与法が奏効した AS を伴う心内膜炎, PC 大量投与法が奏効した ASI を伴う緑連菌心内膜炎が, 耐性ブ菌に交代し無効となつた症例, CER, LCM が効果が低かつたのに, PC 大量投与法により著効を示したインフルエンザ菌性気管支・気管支肺炎があげられる。

PC 1,000 万投与による血中濃度については 2 症例につき検討した。

a) ASI+心内膜炎症例では PC 血中濃度が 1 時間後 160 mcg/dl, 3 時間後で 40 mcg/dl。

b) 気管支・細気管支肺炎では点滴中 192 mcg/dl, 1 時間後 38 mcg/dl, 2 時間後 20 mcg/dl, 3 時間後 10 mcg/dl であつた。なお, この患者で 40 時間後の喀痰内に PC 20 mcg/dl の活性に相当する抗菌力が存在した。

また PC, SM, CER, Lincocin, CP の 5 剤につき 20 mcg/dl に調整し, 兎 209 P 株含有血餅をその中に入れ 3 時間後の菌生育は SM=CP>LCM>PC, CER の成績であつた。

## (176) 細菌溶解酵素 Lysozyme の抗生作用に関する基礎的研究 第 2 報

アミノベンジルペニシリンとの併用効果

中沢昭三・山本郁夫

東京大学伝染病研究所

横田芳武・光武照元

三好英司・山階綏子

京都薬科大学微生物学教室

前報にひきつづき Aminobenzyl penicillin (AB-PC) と Lysozyme (LY) の *in vitro* および *in vivo* の併用効果を検討し, 次の如き成績が得られた。

### (1) *In vitro* (MIC)

グラム陽性菌たる PC 感受性および PC 低・中・高度耐性 *Staphylococcus aureus* に対する液体稀釈法による併用効果は極めて協力的であつた。しかし *Streptococcus hemolyticus* や *Diplococcus pneumoniae* III などの菌種についてはブドウ球菌の場合ほど明らかな協力効果は認められなかつた。

次にグラム陰性菌については *Escherichia coli* NIH, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella enteritidis* などの菌種にかなり明らかな協力効果また *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri* 2a, *Shigella sonnei* などの菌種に対しても協力的作用が認められた。

### (2) 大腸菌の増殖曲線に及ぼす併用効果

大腸菌 *Escherichia coli* NIH の増殖曲線に及ぼす AB-PC 単独, Ly 単独および 2 剤併用の影響を培養当初に添加したり, 対数期の途上で添加したり, またどちらか一方を培養当初次でどちらか一方を対数期に添加するなど種々検討した結果, AB-PC と Ly 間には明らかな協力効果が認められた。

(3) マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する AB-PC と Ly の併用効果

30 LD<sub>50</sub> の *Staph. aureus* で感染したマウスに Ly を 0.005 mg/mouse × 2 (感染直後と 4 時間後) 皮下に注射し, AB-PC (2 時間後) 種々な量を経口投与しそれぞれ単独の場合との生存率を観察した結果 *in vitro* と同様明らかな協力的効果が認められた。すなわち AB-PC 単独 ED<sub>50</sub> = 0.39 mg/kg, AB-PC と Ly 併用 ED<sub>50</sub> = 0.22 mg/kg となつた。