

AB-PC: 1.5~6.0g 2例

すべて5%ブドウ糖500mlにとき3時間点滴する

効果: 11症例中著効5例, 有効4例, 不明2例。

4剤ともに点滴終了時に血中濃度 peak が高くなるが, CER>AB-PC>MCI-PC の順である。

3.0g でみると CER 75 mcg/ml, AB-PC 55 mcg/ml, MCI-PC 28 mcg/ml であり, 点滴終了後の残存率は AB-PC>CER≒MCI-PC の順である。痰中移行は肺内蓄痰のない症例では, 血中濃度とはほぼ同様な経過を示す。ただし蓄痰例では点滴後に高まるが, ことに点滴初日より次々に高まる傾向がある。

症例, ことに Sino Bronchitis では噴霧注入療法を併用すると最も効果的である。

PC-G で1例発疹を招来したが, 他は全例, 使用前後の肝機能, 血清電解質, 尿蛋白異常等に関する副作用はなかった。

(216) <菌の感受性→投与量→臨床効果>の相関性——抗療性尿路感染の Cephaloridine 投与を指標とする

青河寛次・山路邦彦
国立舞鶴病院産婦人科

<菌の感受性→投与量→臨床効果>の相関性を追求して, Dose response curve の推定を行なうため, 抗療性尿路感染 52 例に CER 1~4g/day 投与成績を解析した。

このうち効期投与量の目安としては,

① 患者側の局所因子, 全身因子の臨床効果に及ぼす影響

② 細菌の感性検査の信頼性

③ 菌の感受性——1日投与量——臨床効果

の3点につき考察した。

その結果

① 1日投与量は患者の局所因子を参考にして, 菌の感受性を主な目安として決定すべきである。

② しかし, 感受性値は(とくに大腸菌では)かなりバラつくものであることを認識しておく必要がある。

③ 尿路感染では, 敗血症のようなひどい重要な疾患でなかったため, 全身因子の影響が出にくかったが, 他疾患ではこの点を考慮すべき場合がある。

第10群 用法, 用量 II

(217) 病原細菌による Aminobenzylpenicillin の分解にたいする Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin の阻止作用について (その2)

峯 靖弘・横田好子・西田 実
藤沢薬品・中央研究所

安全性の高い広範囲抗生物質 AB-PC と耐性菌に有効な MCI-PC との併用の意義について, 基礎面の検討をおこない, *in vitro*, *in vivo* において, 2, 3 の知見を得たので報告する。

1) 試験管内 box 希釈法による併用効果を検討した結果, その作用は, 菌の種類, 株によつて異なるが, 広い範囲に相乗効果が認められ, 特に AB-PC 耐性のグラム陰性菌に著明な効果が認められた。

2) AB-PC 耐性 *E. coli* K-11 (MIC: 400 mcg/ml) にたいする併用時の殺菌効果を検討し, 同時に medium 中の AB-PC の不活性化傾向を観察した。

AB-PC: MCI-PC の共存比が 1:1, 1:2, 2:1 いずれの場合も著明な生菌数の減少を示し, 且つこの条件下における AB-PC の分解は, MCI-PC の共存により著明に抑制されていることが判明した。

3) 市販ペニシラーゼ(東京顕微鏡製)または病原細菌(*Staph. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*)の Cell bound enzyme による AB-PC の分解を β -lactam の分解率(iodometric assay)と抗菌活性(bioassay)を測定することによつて求めた。

グラム陽性, 陰性菌の産生する enzyme (または β -lactamase) による AB-PC の分解が, いずれの測定方法によつても MCI-PC 共存で約 50% 阻止されることが認められた。

4) つぎに *in vitro* で認められた AB-PC と MCI-PC との協力効果が, 生体内でも認めうるかについて検討した。

患者分離 AB-PC 耐性の *Staph. aureus* T-5 および *E. coli* K-11 株をもちいて, 実験的マウス感染症にたいする防禦実験で, *Staph. aureus* T-5 感染にたいする CD₅₀ 値が AB-PC 単独 >600 mg/kg, MCI-PC 単独 350 mg/kg であるのに反し, AB-PC: MCI-PC が 2:1 の皮下投与では, 347 mg/kg と MCI-PC 単独と変らぬが, これを AB-PC 231 mg/kg と MCI-PC 116 mg/kg の併用と考えると, 両者単独では全く無効量である

が、併用により治療効果が 50% の協力効果を認められた。

いつぼう、*E. coli* K-11 では、 CD_{60} 値が AB-PC 単独 $>1,740$ mg/kg, MCI-PC >870 mg/kg と全く無効であるのに反し、両者 2:1 の併用群では、330 mg/kg となつた。すなわち、本来 *E. coli* に無効な MCI-PC が 110 mg/kg 共存することにより、AB-PC 220 mg/kg で 50% 治療効果が認められた。

先に *in vitro* で認められた AB-PC と MCI-PC との相乗効果は、*in vivo* においても確認された。

以上の成績より AB-PC と MCI-PC との併用は、単なる抗菌スペクトラムの拡大のみならず、試験管内および動物実験で著明な抗菌力の相乗効果が認められた。

(218) Aminobenzyl-PC・Methylchlorophenylisoxazolyl-PC 合剤の新生児への応用

水野重光・黒川徹男・佐野慎一
順天堂大学産婦人科

起因菌の検索が困難で、かつまた同定までの時間的余裕のない未熟児、新生児感染症に対する薬剤の選択は重要であるが、このため既にいくつかの合剤が検討されている。今回我々は合成 PC のうち広領域の AB-PC 50 mg と耐性ブ菌用 PC の MCI-PC 25 mg を含有する合剤の新生児使用について、2, 3 の検討を行なつたので報告する。

1. MIC

AB-PC, MCI の併用効果をみる目的で臨床材料から分離した多剤耐性株を含む *Staph. aureus*, *E. coli* 各々 10 株を用い平板希釈法により、AB-PC, MCI-PC 単独と AB-PC と MCI-PC 2:1, 1:1, 1:2 の混合剤について MIC を比較検討してみた。その結果、混合剤の *Staph. aureus* に対する MIC が低くなり *E. coli* でも併用効果が認められたが、配合比の関係からは有意の差はなかつた。

2. 血中濃度

成人に AB-PC 500 mg, MCI-PC 250 mg それぞれ単独で AB-PC 500 mg + MCI-PC 250 mg 混合剤の 1 回筋注時の血中濃度を測定比較すると、3 剤とも 30 分に peak があり合剤中 MCI-PC を AB-PC 耐性の *Staph. aureus* No. 20 で測定したが MCI-PC 単独投与の血中濃度と平行した値を得た。

日令 3, 7 日の新生児に AB-PC 500 mg, MCI-PC 25 mg および AB-PC 50 mg + MCI-PC 25 mg をそれぞれ 1 回筋注し、それらの血中濃度を藤井・紺野の微量法で

測定した結果、単独投与 2 剤とも peak は 1 時間にあり、MCI-PC はかなり低い値であつた。合剤の peak は 30 分で 6.85 mcg/dl で 8 時間では 0.95 mcg/ml の値を示した。合剤中の MCI-PC は成人同様 MCI-PC 単独投与の値とほぼ等しい値であり、合剤においては相加関係がみとめられた。

3. 臨床成績

膿皮症、疑肺炎、消化不良、感染予防等の 10 例に 1 日合剤 (AB-PC 50 mg + MCI-PC 25 mg) 8 時間毎 3 回 3~6 日間投与した結果、消化不良の 1 例を除き 9 例に効果があつた。

4. 副作用

合剤 (AB-PC 50 mg + MCI-PC 25 mg) 8 時間毎 5 日間の連続投与した場合の投与前後の GOT, GPT, Al-phosph, Bilirubin, BUN を測定比較検討を行なつたが、特に異常な変化はなく、副作用は認められなかつた。

(219) グラム陰性桿菌感染に対する抗菌性物質の併用療法に関する研究

岸川基明・後藤幸夫・山本俊幸
小沼賢・堤泰昭・岡本靖
岡田和彦・春日井将夫・土方康充
名古屋市立大学岸川内科

グラム陰性桿菌に対してはグラム陽性球菌に比して一般に各種抗生物質の抗菌力が低く、しかも腎障害その他の副作用を示すものが多い点に注目し、私共はグラム陰性桿菌感染症に対する併用療法の意義について検討してきた。

大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌の標準株および昭和 41 年度患者分離株に対する試験管内抗菌力からみた各種抗菌物質の併用効果については前回の本学会において発表した。今回はさらに併用時の耐性獲得状況を増量継代培養法によつて観察するとともに、臨床例に関する検討を加えた。

大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌いずれにも著しい併用効果を示した Colistin (CL) + Nalidixic acid (NA), Gentamicin (GM) + NA の 2 組を選択し、試験管内耐性獲得状況を CL, GM, NA それぞれの単剤と比較検討した結果、一般に 4 種の菌とも薬剤に対する耐性獲得は極めて速やかであつた。

400 mcg/ml 耐性菌となるまでに要する継代数を中心にして比較すると、大腸菌に対しては NA, CL, GM の順に耐性を生じやすく、肺炎桿菌では GM, CL, NA の順である。変形菌では NA が GM より明らかに早く耐性を獲得し、緑膿菌では CL, GM の間に差が認められ

ない。

CL+NA は大腸菌、肺炎桿菌に対しては単剤と差を認めず、変形菌、緑膿菌には単剤に比して耐性獲得の遅延傾向がみられた。

GM+NA は大腸菌、変形菌、緑膿菌に対する明らかな耐性獲得の遅延を認め、肺炎桿菌には単剤と有意の差を認めなかつた。

各種の抗生剤治療に抵抗した症例を中心にして膀胱炎 3 例、急性腎盂炎 6 例、急性腎盂腎炎 4 例、慢性腎盂腎炎 2 例、グラム陰性桿菌敗血症 2 例、計 17 例に CL+NA の併用療法を行ない、全例にすぐれた治療効果を認めた。起炎菌はいずれもグラム陰性桿菌と推定ないし決定されたもので、CL 100~200 万単位、NA 2.0~3.0 g/日を投与した。薬剤使用期間は 3 日から 24 日におよび、急性炎症では平均 6.3 日、緑膿菌慢性腎盂腎炎 22 日、敗血症 19.5 日ではほぼ完全治癒を認めた。なお、副作用は全症例に何ら認められなかつた。

以上の成績から、次のことが結論される。

1. 耐性獲得は GM+NA によつて単剤に比し遅延傾向が観察されたが、CL+NA は単剤と大差がない。
2. 難治のグラム陰性桿菌感染症に対する CL+NA 併用のすぐれた治療効果が認められた。
3. 難治のグラム陰性桿菌感染症、あるいは原因菌不明のグラム陰性桿菌感染に対して適切な併用療法は有意義であると考えられる。

(220) 感染症に対する副ス抗生剤併用時の血液像について

勝 正孝・藤森一平・小川順一
大迫六郎・伊藤周治・島田佐仲
川崎市立病院内科

われわれは感染症に副ス・抗生剤を併用した症例につきその血液像の経時的変動を追求したので報告する。対象疾患は今回は細菌性肺炎、結核性胸膜炎に限定した。肺炎ではまた抗生剤単剤群についても検討した。肺炎では併用群 15 例、単剤群 10 例、胸膜炎では 14 例を検討した。血液像はほぼ 1 週間の間隔をもつて、肺炎では 3 週間、胸膜炎では 40 日間の変動を観察した。肺炎併用群はいずれも重症で中 2 例ショック例があり、8 例に白血球 1 万以上の増多がみられた。副スは最短 8 日、最長 27 日使用している。単剤群は 1 万以上のもの 1 例のみで、中等症以下の例である。

1. 肺炎の血液像変動、白血球数は併用群では 6 例増多がみられ 4 例は 2 週以内に正常値に減少、また 4 例減少し、3 例は 2 週以内に正常値まで増加している。単

群では 10 例中 8 例が正常値下限まで減少し、以後正常値以下を示すもの大多数であつた。好中球数の変動は同群とも白血球の変動とはほぼ平行していた。リンパ球数では併用群 14 例減少しており、これは白血球増多に伴う相対的なものと考えられる。13 例は 2 週以内に増加し、数例では再び減少した。単剤群では 10 例中 9 例が 10 日以内に正常値以下に減少、再び増加している。好酸球は両群ともその変動に一定の傾向がみられなかつた。ただ併用群の中特に重篤例で病初期好酸球のみられないもの多く、その中で多くは経過中にも出現をみなかつた。

2. 胸膜炎、副スは最短 19 日、最長 80 日使用している。白血球数は 2 週以内に増加し、以後多くは正常値の範囲内で変動している。好中球数は白血球とほぼ同様の変動を示した。リンパ球数は 2~3 週内に一時減少し、以後さほど変動なく、経過を通じ正常値以下を示す例が圧倒的に多い。好酸球は肺炎同様一定の傾向がみられなかつた。

これを総括すると、好中球数は、肺炎併用群では増加例、減少例いずれも比較的早期に正常値になり、以後正常値内で変動している。

単剤群では正常値以下に減少しその後正常値下限の範囲内で変動している。胸膜炎併用群では減少した好中球は増加し、ほぼ正常値内で変動している。すなわち併用群では副スが感染による生体反応を抑制的に働いたためと考えられる。リンパ球数の変動は肺炎併用群では病初期減少以後正常値に復し、症例により再び減少する例もみられた。単剤群では一時減少するが、再び増加し正常範囲になる傾向がみられ、両群にはことなる所見がみられた。胸膜炎ではリンパ球は減少し、さほど変動することなく正常値以下を示した。この点も副スの影響と考えられる。好酸球では肺炎、胸膜炎いずれも一定の傾向がみられなかつた。好酸球は副スの影響により減少することは既に知られた事実であり、この点充分に検討の余地あると考えられる。今後、以上の成績を考慮し、病初期の更に頻回な検索と充分な検討が必要と考えられ、他感染症の併用例についての検索をおわせて追求する予定である。

(221) 消炎剤と抗生物質の併用に関する研究 第 4 報

真下啓明・加藤康道・斎藤 玲
桜庭喬匠・松本義孝・松井克彦
北大真下内科

炎症機転が消炎剤によつて修飾を受ける場合、抗生物

質併用時の体内動態、とくに炎症巣への移行について検討を行なつて来た。今回 Benzydamine 投与時の PC-G, EM, TC 各筋注による抗生物質の臓器内濃度および消炎剤の血漿、滲出液内濃度を測定した。Wistar系雌ラッテに SELYE の方法で肉芽のう腫を作製し、8日目に Benzydamine 50 mg/kg 腹腔内投与した1回投与群と、30 mg/kg 経口投与1週間連続の後 50 mg/kg 腹腔内投与した連続投与群に分けた。抗生物質は PC-G 30 mg/kg, EM-glucoheptonate 10 mg/kg, PRM-TC 20 mg/kg を8日目に筋注し臓器内濃度を重層法にて測定した。PC-G では滲出液量、滲出液に対する血漿の比、滲出液濃度が血漿を越える交叉時間等において両群の差を殆んど認めなかつた。先に報告した静注時の如く交叉時間の延長等が認められなかつたのは、この群のラッテの平均体重が重かつたため反応の鈍化が関係しているのかも知れない。EM の場合、交叉時間はむしろ軽度短縮し滲出液血漿比も軽度高値を示したが、滲出液量は1回群の 6 ml に対し連続群は 4.7 ml と抑制している。これは先に報告した Indomethacin 併用時の EM 筋注時と同様の態度を示した。例数が少く推計学的に有意の差か否かは不明である。また連続投与群で肝 level の低下傾向を認めたが肝内代謝への影響があるかもしれない。TC では交叉時間は1回群の 9.43 時間に対し、連続群は 15 時間経過後も交叉せず延長を認めた。滲出液量は1回群の 9.5 ml に対し、連続群は 6.3 ml と抑制しており、滲出液血漿比の低下等両群の差を認めた。次に消炎剤自体の炎症巣への移行を知る目的で Benzydamine 濃度を測定した。0.3 N 水酸化バリウム 5% 硫酸亜鉛を用いて SOMOGY の変法による除蛋白を行ない、230 m μ の励起光で活性化し、発光極大 370 m μ にて蛍光分析を行なつた。なお無処置の血漿および滲出液に一定量の Benzydamine を加えて同様操作を行ない検量曲線を作製して測定値を補整した。血漿および滲出液の Benzydamine 濃度の推移をみるに1回群に比し、連続群の交叉時間の延長化を認めた。また滲出液血漿比をみると1回群で 1, 2, 4 時間の各時点 0.40, 0.70, 1.30 に対し、連続群は 0.32, 0.55, 0.90 と低下しており、消炎剤自体の炎症巣への移行を抑制していると考えられる。また膿瘍壁の組織学的変化をみるに、両群に著しい差はなかつたが、1回群が壊死、好中球滲潤を、連続群が線維化、毛細管増生、リンパ球滲潤をより強く認める傾向があり、連続群がより陳旧化した炎症と考えられる。

なお今後検討を加える予定である。

(222) 非ステロイド性抗炎症剤の急性感染症および抗生剤療法におよぼす影響

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭
赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士
羽田 同・塩田憲三

大阪市立大学第一内科

非ステロイド性抗炎症剤の投与が感染症に与える影響、更に抗炎症剤の併用が抗生剤の効果に与える影響を検討した結果、以下の如き成績を得た。使用した抗炎症剤は Bucolome (BCP と略) 及び Oxyphenbutazone (OPB と略) である。

1) 体重 200 g 前後のラット背部に granuloma pouch を作製し、BCP 100 mg/kg, OPB 50 mg/kg および 100 mg/kg 各1週間投与群に於ける抗生剤投与後の血清中及び Pouch 滲出液中抗生剤濃度を抗炎症剤非投与対照群の成績と比較した。TC 筋注後の成績には抗炎症剤前処置の影響が認められないが、PC-G 筋注後は、抗炎症剤投与群に於いて、対照群の 2~4 倍高い血清中濃度を認め、Pouch 内濃度も PC-G 筋注1時間後には BCP, OPB 前処置群ともに対照群より高値を示し、ことに BCP 前処置群に於いて顕著である。しかし、筋注2時間後は、OPB 前処置群ではかえつて対照群より低値を示した。

2) 前記と同条件の抗炎症剤前処置を施行した体重 2 kg 前後の家兎に於ける抗生剤静脈内負荷後の血清中濃度、尿中回収率を抗炎症剤非投与対照家兎に於ける成績と比較した。PC-G 7,500 u/kg 静注後の尿中回収率は対照群の約 1/2 に低下し、その結果、血中停滞を認めた。TC 10 mg/kg 静注後の尿中回収率および血清中濃度の低下速度は対照家兎と大差を認めないが、TC 負荷後短時間内では対照より速やかに血中濃度の低下する傾向を認めた。

3) BCP, OPB 各 100 mg/kg 1週間投与ラットに於いて、PC-G 15,000 u/kg 筋注1時間後と TC 50 mg/kg 筋注4時間後の各臓器内濃度を抗炎症剤非投与対照ラットに於ける成績と比較した。両抗生剤とも、抗炎症剤投与群の肺、肝、脾内濃度が抗炎症剤非投与対照群に比して高値を示した。

4) BCP, OPB 各 100 mg/kg 1週間投与家兎網内系機能を、翁氏鶏血球法により測定した結果、抗炎症剤非投与対照家兎と大差を認めない成績を得た。

5) BCP 4 mg/マウス 1週間、2 mg/マウス および 4 mg/マウス 各1週間および1回、OPB 50 mg/kg および 100 mg/kg それぞれ1週間および各投与マウスについ