

Chloramphenicol, Acetyl-spiramycin 合剤に関する研究

(主として生体内分布と感染治療実験について)

小田 倉 義 博

協和醸酵工業株式会社

(昭和 43 年 7 月 1 日受付)

I. 緒 言

抗生物質合剤については、すでに Penicillin と Streptomycin¹⁾, Endomycin と Neomycin²⁾, Erythromycin と Chloramphenicol や Oxytetracyclin³⁾, Leucomycin と Chloramphenicol³⁾, Triacetyl oleandomycin と Chloramphenicol⁴⁾ 等、数多くの報告がある。今回我々は Macrolide 系抗生物質である、Spiramycin の誘導体 Acetyl-Spiramycin(以下、AcSPM と略す) と Chloramphenicol(以下、CP と略す) の混合剤(等量混合物)について吸収、生体内移行、排泄、代謝および感染治療実験を行ない、若干の成績を得たので報告する。

II. 分別定量法

抗生物質合剤を投与後、血中および組織内濃度を分別的に定量した報告は少なく、わずかに石山等⁵⁾が報じているくらいである。我々は AcSPM と CP の分別定量に、これら抗生物質に対して感受性を異にする 2 菌株、

すなわち *B. subtilis* PCI 219 (SPM に感受性高い) および *E. coli* NIHJ 株(CP に感受性高い) を選び、薄層

Table 1. Inhibition zone diameter of CP and SPM(Test microorganism: *B. subtilis* or *E. coli*)

Concent. (mcg/ml)	<i>B. subtilis</i>		<i>E. coli</i>	
	CP (mm)	SPM (mm)	CP (mm)	SPM (mm)
40.0	19.0	25.5	31.5	14.3
20.0	16.0	23.4	27.7	11.0
10.0	13.1	21.5	23.9	Trace
5.0	9.8	19.6	20.0	—
2.5	Trace	17.4	16.7	—
1.25	—	15.5	12.3	—
0.625	—	13.3	Trace	—
0.3125	—	11.4	—	—

Table 2. SPM concentration in CP-SPM mixture (Test microorganism: *B. subtilis*)

CP-SPM mix. mcg/ml	Expected mcg/ml	SPM recovered mcg/ml											Average mcg/ml	Recovery %	Recovery error %
		1	2	3	4	5	6	7	8	9					
1:1	5.0	5.0	4.9	5.0	5.0	4.8	5.9	5.4	4.5	4.9	5.3	5.08	101.55	+1.5	
	2.5	2.5	2.37	2.0	2.0	2.8	2.7	2.5	2.9	2.75	2.6	2.51	100.53	+0.4	
	1.25	1.25	0.7	1.15	1.0	1.5	1.15	1.5	1.35	1.5	1.28	1.24	98.92	-1.1	
	0.625	0.625	0.625							0.8	0.7	0.65	0.72	114.65	+14.7
2:1	5.0	2.5	2.5	2.4	2.4	2.3	2.2	2.8	2.8	2.2	2.3	2.7	2.25	98.22	-1.8
	2.5	1.25	1.25	1.25	0.75	1.0	0.7	1.2	1.2	1.6	1.43	1.3	1.16	92.7	-7.3
	1.25	0.625	0.625							0.74	0.68	0.63	0.68	109.32	+9.3
1:2	2.5	5.0	5.0	5.2	4.9	4.9	5.8	5.2	5.4	4.8	4.6	5.3	5.12	102.44	+2.4
	2.5	2.5	2.5	2.35	2.5	2.4	1.8	2.6	2.9	2.8	2.63	2.7	2.52	100.80	+0.8
	0.625	1.25	1.25							1.55	1.3	1.1	1.32	105.32	+5.3
3:1	7.5	2.5	2.5		3.0	2.5	2.6	3.6	3.6	2.4	2.2	2.35	2.78	111.24	+11.2
	13.75	1.25	1.25		1.15	1.3	1.1	1.58	1.25	1.4	1.22	1.28	1.29	102.8	+2.8
	1.88	0.625	0.625							0.52	0.7	0.64	0.62	99.2	-0.8
1:3	2.5	7.5	7.5		6.6	6.6	7.4	8.0	7.2	7.8	7.6	7.7	7.36	98.16	-1.8
	3.75	3.75	3.75		3.9	3.9	3.6	3.6	3.9	3.35	3.8	3.9	3.74	99.83	-0.2
	0.625	1.88	1.88							1.75	1.9	1.82	1.82	96.98	-3.0

Table 3. CP concentration in CP-SPM mixture (Test microorganism : *E. coli*)

CP-SPM mix. mcg/ml	Expected mcg/ml	CP recovered mcg/ml										Average mcg/ml	Recovery %	Recovery error %	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9					
1:1	5.0	5.0	5.0	4.5	5.0	5.7	5.4	5.2	5.2	4.9	4.63	4.63	5.07	101.4	+1.4
	2.5	2.5	2.5	2.3	2.6	2.2	2.1	2.3	2.2	2.48	2.6	2.6	2.39	95.46	-4.5
	1.25	1.25	1.25	1.3	1.1	1.4	1.3	1.35	1.3	1.2	1.15	1.15	1.27	101.4	+1.4
	0.625	0.625	0.625							0.75	0.61	0.61	0.67	107.72	+7.7
2:1	5.0	2.5	5.0	5.5	4.5	4.8	5.4	5.2	5.1	5.15	4.9	5.2	5.08	101.66	+1.6
	2.5	1.25	2.5	2.45	2.5	2.2	2.4	2.2	2.5	2.3	2.7	2.45	2.41	96.4	-3.6
	1.25	0.625	1.25							1.35	1.15	1.2	1.22	97.7	-2.3
1:2	2.5	5.0	2.5	2.4	2.4	2.7	2.8	2.6	2.8	2.6	2.35	2.43	2.56	102.57	+2.5
	1.25	2.5	1.25	1.15	1.2	1.5	1.7	1.3	1.4	1.28	1.46	1.21	1.36	108.4	+8.4
	0.625	1.25	0.625							0.72	0.63	0.59	0.65	103.45	+3.4
3:1	7.5	2.5	7.5		8.0	10.0	7.9	10.2	10.0	8.1	7.2	8.1	8.69	115.83	+15.8
	3.75	1.25	3.75		3.95	4.2	3.8	4.9	4.6	3.6	3.8	4.1	4.12	109.83	+9.8
	1.88	0.625	1.88							1.9	1.98	1.7	1.86	98.9	-1.1
1:3	2.5	7.5	2.5		2.3	2.0	2.0	2.3	2.6	2.2	2.8	2.6	2.35	94.0	-6.0
	1.25	3.75	1.25		1.3	1.05	1.0	1.25	1.32	1.4	1.18	1.45	1.24	99.49	-0.5
	0.625	1.88	0.625							0.75	0.61	0.58	0.65	103.45	+3.4

Table 4. Distribution of SPM and CP in rabbits after the oral administration of 400 mg/kg of CP-AcSPM mixture.

(mcg/ml, mcg/g)

Tissue	Acetyl-spiramycin (Spiramycin)					Chloramphenicol				
	1 h	3 h	5 h	12 h	24 h	1 h	3 h	5 h	12 h	24 h
Blood	14.8	5.2	2.3	1.4	0.6	17.9	5.6	2.9	1.0	—
Liver	85.3	62.0	39.9	19.6	9.4	—	—	—	—	—
Kidney	25.5	35.9	22.3	23.7	16.0	22.6	6.0	—	—	—
Spleen	91.5	110.0	91.5	67.4	52.1	3.8	—	—	—	—
Lung	91.5	95.1	51.3	53.5	37.1	16.2	5.8	—	—	—
Brain	—	—	—	—	—	3.6	4.8	—	—	—
Muscle	3.2	4.8	1.3	4.6	1.6	5.4	5.1	2.3	—	—
Bile	44.3	42.1	85.0	109.3	68.7	39.3	16.7	26.0	11.7	5.7

カップ法による定量を検討した。なお AcSPM を経口投与した場合、生体内では AcSPM は存在せず SPM として存在することが確認されているので定量法の検討は AcSPM の代わりに SPM を用いた。

結果は Table 1 に示すとおり、*B. subtilis* PCI 219 に対しては、SPM が CP の約 10 倍の活性を示し、*E. coli* NIHJ に対しては CP が SPM の約 20 倍の活性を示し分別定量に使用できる見通しを得た。次に CP, SPM を各種混合割合のものの中から相方の recovery-test を行なった結果、Table 2, 3 に示すとおり、たいした誤

差を生ずることなく定量できることが分つた。以下に記載する定量値は相方の推定値が 5 mcg/ml 以下になるように希釈して、2 菌株を使用して分別定量した値である。しかし Table 1 の結果から考えて SPM の場合 [真の SPM 濃度 + 共存する CP の 1/10 濃度] と解釈し CP の場合 [真の CP 濃度 + 共存する SPM の 1/20 濃度] と解釈するほうが妥当であるが、Bioassay の誤差を考慮した場合、共存抗生物質の影響を余り受けることなく分別定量が可能であると考えられる。

Table 5. Distribution of SPM and CP in rabbits after the oral administration of 200 mg/kg of Ac SPM or CP. (mcg/ml, mcg/g)

Tissue	Acetyl-spiramycin (Spiramycin)					Chloramphenicol				
	1 h	3 h	5 h	12 h	24 h	1 h	3 h	5 h	12 h	24 h
Blood	15.0	3.4	2.1	1.4	0.6	15.3	7.0	2.6	1.1	—
Liver	90.1	53.0	44.0	20.5	10.8	—	—	—	—	—
Kidney	27.9	40.7	26.1	23.6	20.6	24.7	7.8	—	—	—
Spleen	96.4	107.3	87.0	53.3	48.1	4.3	—	—	—	—
Lung	99.7	104.8	45.9	50.7	31.4	15.1	6.8	—	—	—
Brain	—	—	—	—	—	3.4	6.0	—	—	—
Muscle	3.7	4.7	1.8	3.1	1.7	6.2	5.4	2.5	—	—
Bile	53.0	39.0	100.6	115.0	73.0	44.8	19.2	26.0	14.1	6.1

Fig. 1 Distribution of SPM in rabbits after the oral administration of CP-AC SPM mixture or AC SPM only.

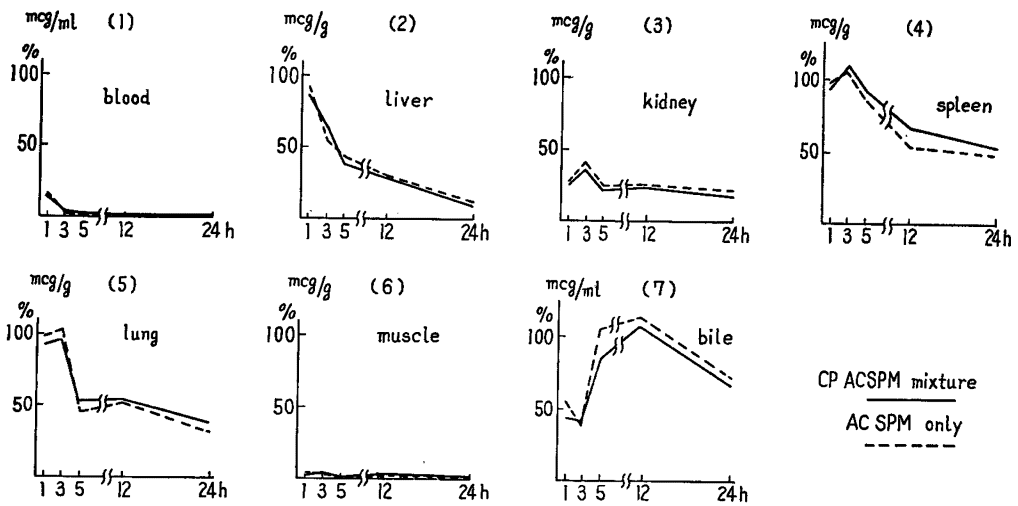


Fig. 2 Distribution of CP in rabbits after the oral administration of CP AC SPM mixture or CP.

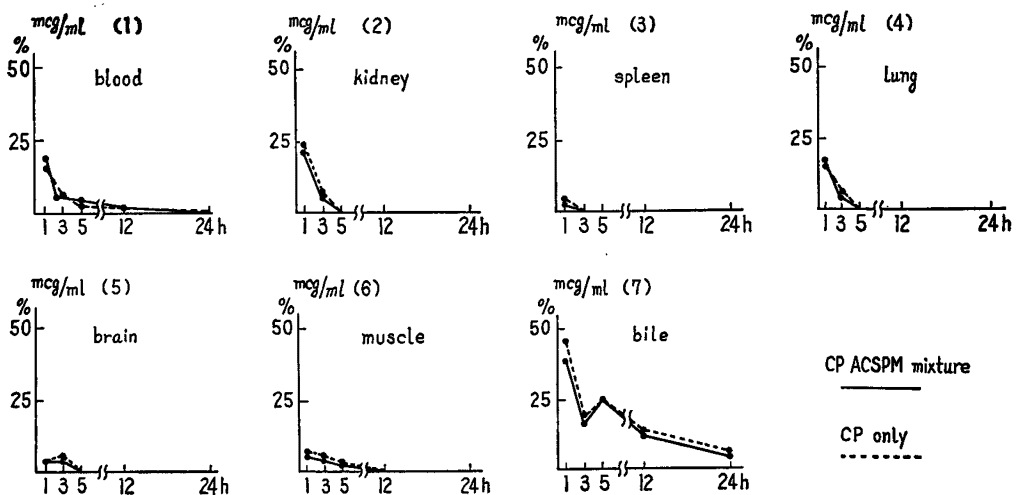
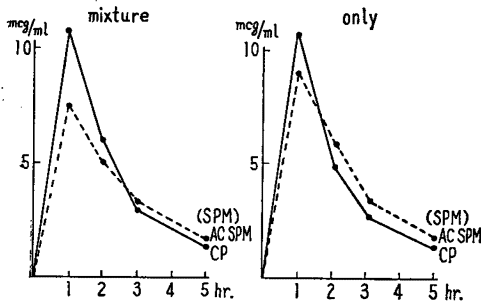


Table 6. Blood levels of SPM and CP in rabbits after the oral administration of 400(200+200) mg/kg of CP-AcSPM Mixture, CP and AcSPM

		Mixture										Only						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	\bar{X}	1	2	3	4	5	\bar{X}
CP	No. 1	13.3	12.8	10.8	13.1	9.4	9.4	9.0	8.9	9.5	11.5	10.8	8.8	12.8	9.8	11.3	10.9	10.7
	2	5.4	8.0	5.1	5.0	5.6	6.4	6.4	6.0	4.9	6.9	6.0	4.8	5.1	4.3	4.9	5.0	4.9
	3	2.4	4.1	2.4	1.8	2.6	3.0	3.4	3.0	2.4	4.4	3.0	2.9	3.1	2.2	2.8	2.7	2.7
	4	1.5	1.2	1.1	1.2	1.6	1.2	1.2	1.6	1.0	1.8	1.3	1.2	1.3	1.0	1.9	2.1	1.5
	\bar{X}																	
Ac-SPM (SPM)	No. 1	7.3	6.7	10.3	8.3	8.3	7.4	6.2	6.0	8.6	6.3	7.5	10.0	8.5	10.0	8.2	8.8	9.1
	2	6.2	6.0	6.3	4.6	4.3	4.6	5.4	4.0	4.6	4.4	5.1	5.4	5.2	8.5	5.1	5.8	6.0
	3	3.5	3.4	4.7	3.1	4.0	2.9	3.5	2.1	2.6	2.3	3.2	2.4	2.7	4.9	3.8	3.2	3.4
	4	2.1	1.5	2.5	1.5	2.3	1.3	1.8	1.1	1.3	1.5	1.7	1.6	1.9	2.3	1.7	1.5	1.8
	\bar{X}																	

Fig.3 Blood levels of SPM & CP in rabbits after the oral administration of 400(200+200) mg/kg of CP-AC-SPM mixture, CP & AC-SPM.



III. 血液及び諸臓器内濃度

24, 時間絶食家兔に CP-AcSPM 合剤(等量混合) 400 mg/kg を CMC に懸濁しゴム管カテーテルで直接胃内に送入後経時的に断頭放血死させ、肝、腎、脾、肺、脳、筋肉、胆汁および血清を取り出し pH 7.8 の磷酸緩衝液 (PBS) を適当量添加後、氷水で冷却しながら homogenate し沸騰水の中で3~5分間加熱除蛋白して遠心分離後各サンプルについて、E. coli NIHJ 株を検定菌として CP を B. subtilis PCI 219 株を検定菌として SPM を測定した。また CP および AcSPM 単独投与における血液、各臓器内濃度も測定して合剤投与時のレベルと比較した。

実験成績は Table 4, 5 および Fig. 1-1~1-7, 2-1~2-7 に示したとおりである。なお成績は3羽の平均値である。

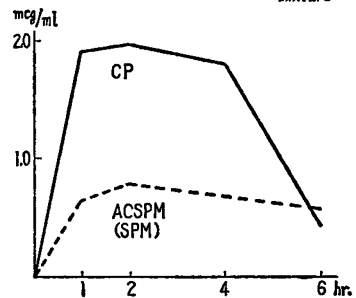
すなわち CP-AcSPM 合剤 400 mg/kg ならびに CP, AcSPM 単独投与した場合の SPM, CP 生体内分布には大差を認めることなく、合剤投与時においても単独投与時の濃度とほとんど伯仲する成績であった。

さらに Table 6, Fig. 3 に示したとおり、CP-AcSPM

Table 7. Blood levels of SPM or CP in human after the oral administration of 500 mg/kg of CP-AcSPM mixture (mcg/ml)

	AcSPM (SPM)				CP			
	1h	2h	4h	6h	1h	2h	4h	6h
No. 1	0.8	1.0	0.74	0.50	1.98	2.1	1.82	0.4
2	0.66	0.64	0.60	0.42	1.85	2.0	1.8	0.5
3	0.48	0.70	0.67	0.72	1.85	1.8	1.7	0.32
\bar{X}	0.65	0.78	0.67	0.55	1.89	1.97	1.77	0.4

Fig.4 Blood levels of SPM or CP in human after the oral administration of 500 mg/kg of CP-AC-SPM mixture



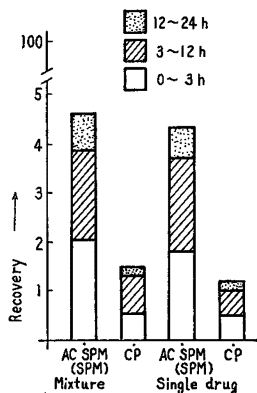
合剤および単独投与について、それぞれの血中濃度の比率を求めため合剤時 10 羽、単独時 5 羽づつの平均を求め比較したところ、ほぼ 1 : 1 で共存しており、また合剤、単独投与間における経時的レベルに差を認めることはなかつた。

また、CP-AcSPM 合剤を体重 55~60 kg の成人 3 人に早朝空腹時 500 mg (それぞれ 250 mg づつ) 内服させた場合の血中濃度は Table 7 及び Fig. 4 に示したとおり、CP 平均血中濃度は 2 時間目に 1.97 mcg/ml, SPM は 2 時間目に 0.78 mcg/ml の peak を認め、共

Table 8. Urine levels of SPM or CP in rabbits after the oral administration of CP-AcSPM mixture, CP and AcSPM.

	Active antibiotics in urine	After 24 h (total) mcg	Recovery %
mix.	AcSPM (SPM)	20, 875	4.72
	CP	6, 997	1.52
only	AcSPM (SPM)	19, 444	4.42
	CP	6, 544	1.23

Fig.5 Recovery of SPM or CP in urine.



存比は 2 : 1 であつた。

IV. 尿中排泄

血中および諸臓器内濃度測定時同様、絶食家兔に強制経口投与後 3, 12, 24 時間目に採尿し前記の方法で定量した。採尿方法は家兔を固定器に脊臥し下腹部を切開し膀胱を露出後注射器で採尿した。

成績は 3 羽の平均で Table 8 および Fig. 5 に示したとおりである。すなわち合剤投与時の 24 時間までの SPM および CP の排泄率はそれぞれ 4.72%, 1.56% であつて単独投与時の 4.42%, 1.23% とほとんど同じであつた。

さらに成人 3 人に CP-AcSPM 合剤 500 mg 内服させた場合の 6 時間までのそれぞれの排泄率を求め、Table 9 および Fig. 6 に示した。CP 及び SPM の排泄率は 8.0%, 8.95% であつた。

V 生体内代謝

絶食家兔に CP-AcSPM 合剤、CP ならびに AcSPM を経口投与し、その後の生体内代謝の一端を薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて検討した。

すなわち、各抗生物質投与後 24 時間までの尿を Ethyl-Acetate で抽出後、ロータリー、エバポレーターで減圧濃

Table 9. Urine levels of SPM or CP in human after the oral administration of CP-Ac-SPM mixture.

		After total mcg	Recovery %	Average %
AcSPM (SPM)	No. 1	33, 936	13.57	8.95
	2	12, 570	5.03	
	3	20, 673	8.27	
CP	No. 1	22, 610	9.04	8.0
	2	18, 176	7.27	
	3	19, 295	7.72	

Fig.6 Recovery of SPM or CP in urine

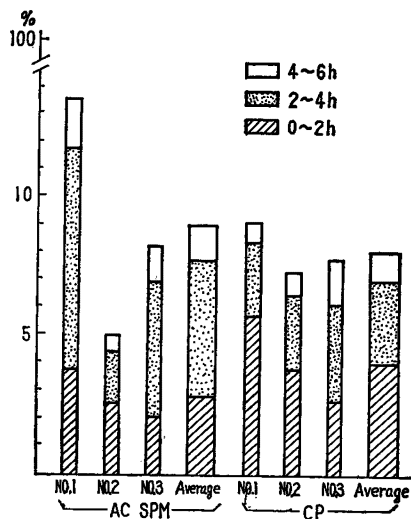


Fig.7 Identification of metabolite in urine of rabbit using bioautography.

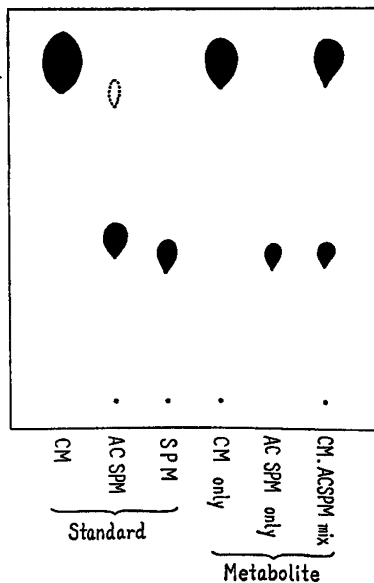
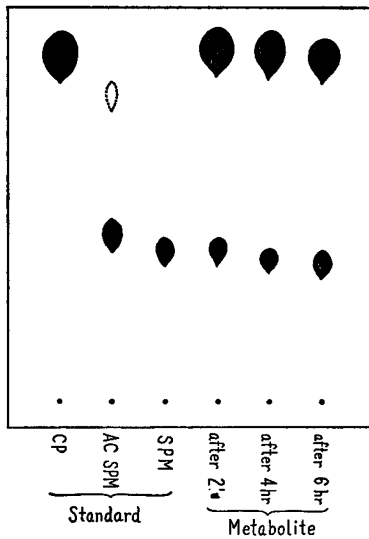


Fig.8 Identification of metabolite in urine of human using bioautography.



縮し TLC に spot し展開後 Bioautography で判定した。

Fig. 7 に示すとおり、CP-AcSPM 合剤投与においても、AcSPM ならびに CP 単独投与時同様、それぞれ SPM, CP の形で検出された。また人体に投与した場合も同様の方法で確認したところ Fig. 8 に示したとおり、家兎投与時同様 SPM, CP の形で検出された。

VI. 病原菌感染動物に対する治療効果

CP-AcSPM 合剤は前述のとおり、*in vivo* の諸成績においてはそれぞれ単独投与時の場合と比較して大差を認めなかつた。そこで、さらに感染症に対する治療効果を検討すべく後述の2菌株に対する治療実験を行なつた。

ここで病原菌感染実験を試みる前に CP-AcSPM 合剤、AcSPM および CP の LD₅₀ を求めた。マウスに対する LD₅₀ は合剤 i. v. 253.1 mg/kg, p. o. 5,000 mg/kg 以上, AcSPM i. v. 271 mg/kg, p. o. 5,000 mg/kg 以上, CP は i. v. 168.7 mg/kg, p. o. 4,875 mg/kg を示した。従がつてこの範囲内の投与量で感染実験を行なつた。

1) マウス実験的肺炎球菌症に對果

dd 系マウス (体重 20±1 g) を1群 10 匹として、*Diplococcus pneumoniae* type III の 1×10⁷ を腹腔内に感染させ、1時間後に 0.5% CMC に懸濁させた薬物を1回経口投与しマウスの生存を10日間観察した。成績は Fig. 9-1~9-3 に示した。

CP 単独では 6 mg/マウスの生存率は 20% であり、AcSPM 単独治療群では 6 および 3 mg/マウスで 100%, 1.5 mg : 70%, 0.75 mg : 40% で、合剤治療群では 6 mg (CP 3 mg+AcSPM 3 mg)/マウス : 80%, 3 mg (CP 1.5 mg+AcSPM 1.5 mg)/マウス : 70% と以下治療に比例した成績を示し、ED₅₀ は CP 300 mg/kg 以上 AcSPM 46 mg/kg, CP-AcSPM 合剤では 75 mg/kg (Total) であつた。

2) マウス実験的大腸菌感染症に対する効果

体重 20±1 g dd 系マウスを1群 10 匹として、*E. coli* NIHJ 3×10⁸ を mucin を用いて腹腔内に接種し、その1時間後に 0.5% CMC に懸濁させた薬物を経口投与し、10日間観察した。成績は Fig. 10-1~10-3 に示したとおり、CP 単独では 1.5, 0.75, 0.375, 0.188 mg/マウスそれぞれ 100, 90, 60, 20% の生存率を示し、ED₅₀ は 15.75 mg/kg であつた。AcSPM では 6, 3, 1.5 mg/マウスとも 30~20% の生存率を認めるだけで ED₅₀ は 300 mg/kg 以上、さらに CP-AcSPM 合剤で

Fig.9 Therapeutic effect against Pneumococcus infection of mice. Treatment was started 1 hour after infection. (1×10⁷ I.P.)

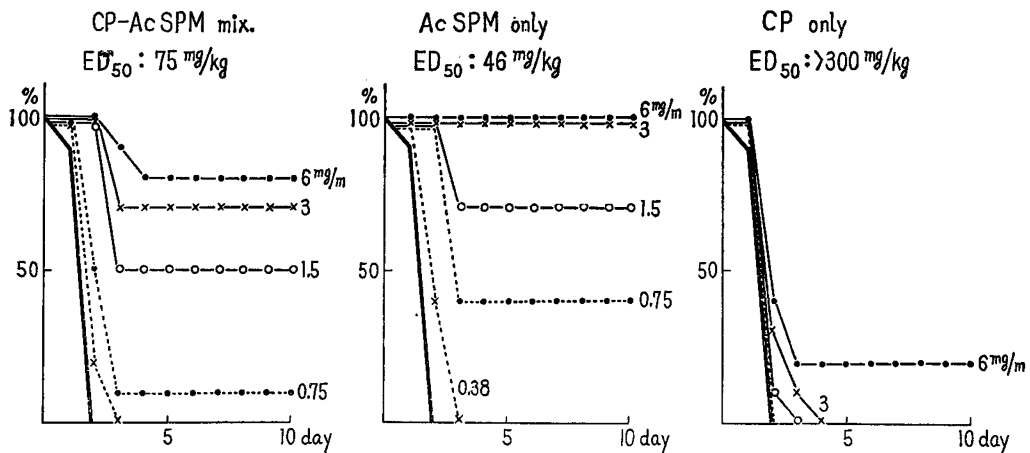
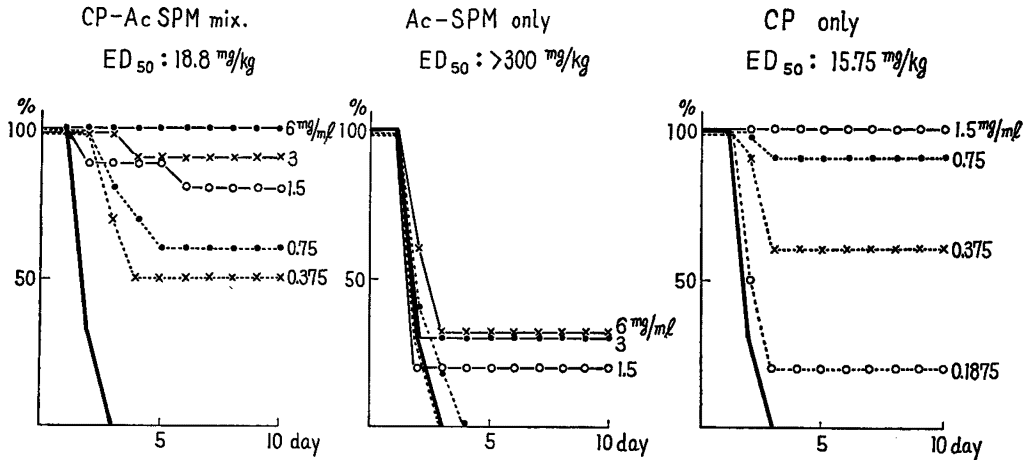


Fig.10 Therapeutic effect against *E. coli* infection of mice.
Treatment was started 1 hour
after infection. (3×10^8 I.P.)



は、6 mg(CP 3 mg+AcSPM 3 mg)/マウスで 100%，3 mg(CP 1.5 mg+AcSPM 1.5 mg)/マウス：90%，1.5 mg(CP 0.75 mg+AcSPM 0.75 mg)/マウス：80%，以下 60%，50% の生存率を示し ED₅₀ は 18.75 mg/kg (Total) であつた。

VII. 考 察

近年抗生物質の合剤については、各々の抗生物質の抗菌像、拡散速度、さらには組織に対する親和性等が異なっていることから種々の点で問題となつているが、合剤投与後の吸収、生体内移行および排泄がを意味するかを知ることは容易でない。今回われわれは、CP-AcSPM 合剤（等量混合）についてその生体内分布を単独投与時と比較したところ、成績にも示したとおり、両者に有意の差を見ることはできなかった。すなわち合剤で投与しても単独で投与しても単にその薬物自体の構造による拡散速度、または組織に対する親和性の違いという点でそのレベルに差を見たにすぎず、少くとも CP と AcSPM の合剤には Complex 形成等の相互作用により物理化学的变化が生じ、膜透過または消化管吸収に促進的影響を与えることは考えられない。また尿中排泄についても吸収ならびに体内移行の形態と同様の結果を得たのみで、排泄促進また遅延など特別な作用も現われないようである。さらに生体内代謝の一端として尿中の各抗生物質を Bioautograph を用いて追つてみた。ところで高平等⁶⁾は Ac-SPM は経口投与した場合、生体内で SPM の形で存在し尿中にも SPM が活性型で排泄されると報じている。また CP は肝でグルクロン酸抱合または肝ミクロゾームでニトロ基が還元され、尿中には活性 CP が排泄

されるのは少なく、ほとんどが不活性化した 3-glucuronide および de-acylated のものが排泄されることが知られている^{8,7)}。今回我々は生体内代謝に関して尿中物質 (% Recovery) の検討を行なつた結果、Fig.7,8 に示したとおり、AcSPM は SPM として、CP はそのままの型で存在することを知り単独投与時と差をみることはできなかった。

さらに実際面における感染症に対する効果をマウス肺炎球菌症ならびに大腸菌症について検討を加えた。

Fig. 9-1~9-3 に示したように肺炎球菌感染マウスに対する治療効果は、例えば AcSPM 0.75 mg 投与群では 40% の生存率を認め、また CP は同量投与群では 0% であるにもかかわらず、合剤 1.5 mg (CP 0.75+AcSPM 0.75) 投与では 50% の生存率を示している。すなわち、この場合の CP 量は全く効果のない量であり、AcSPM だけが効果を示していると考えた場合、おそらく若干の協合作用があるものと思われる。中沢等⁹⁾も同様のことを報じている。

さらに中沢等⁹⁾はマウス大腸菌症に対する効果も、それぞれ単独時より合剤投与時のほうが明らかな協合作用のあることを報じている。我々の行なつた成績をながめてみると、例えば *E. coli* 症に対して CP は 0.1875 mg で 20% の生存率を示し、また AcSPM は 1.5 mg で同じ生存率である。これより AcSPM は単独治療では効果の薄いことが分る。ところが合剤 0.375 mg (CP 0.1875+AcSPM 0.1875) でも 50% の生存率を示し、さらにこの場合 AcSPM の効果は全く期待できないと考えた場合、合剤投与により CP 0.1875 mg で 50% の

生存率をもつて治療させることができたことになり、協力作用があるものと推測できる。

VIII. 結 論

CP-AcSPM 合剤を絶食家兎に経口投与した場合の生体内分布、尿中排泄率について CP および AcSPM、それぞれ単独投与時の場合と比較し、さらに健康成人に CP-AcSPM 合剤を経口投与した場合の吸収、排泄、代謝を検討した。

1) 兎に CP-AcSPM 合剤ならびに CP また AcSPM 単独投与した場合の CP, SPM 合剤と単独投与時の生体内分布、排泄率に大差は認めなかつた。また血中には CP と SPM は、ほぼ 1 対 1 で共存しているようである。

2) 人体に CP-AcSPM 合剤を内服させた場合の吸収、排泄、代謝には特異的变化は認められなかつたが、兎と異なり血中には CP と SPM は、ほぼ 2:1 の割合で共存していた。

さらに合剤のマウス実験的肺炎球菌症および大腸菌感

染症に対する効果をそれぞれ単独時と比較した。

1) 肺炎球菌感染マウスに対しては、合剤投与でわずかながら協力作用を認めた。

2) 大腸菌感染マウスに対しては、かなりの協力的効果が認められた。

稿を終るに当り、本研究に終始協力された稲村洋氏、俵谷信一氏、久保田宗子氏に深謝します。

文 献

- 1) H. P. PLOTZ & B. D. DAVIS : Science 135, 1067 (1962)
- 2) W. T. SOKOLSKI & M. R. BURCH : Antibiot. & Chemoth. 10, 157(1960)
- 3) 石山俊次, 等 : 診療と保険 9(9), 8(1967)
- 4) 古橋, 等 : Chemotherapy 13, 3, 194(1965)
- 5) HIROSHI TAKAHIRA . J. Antibiotics, Ser. A 18 (6), 269 (1965)
- 6) 田中信夫 : 医学のあゆみ 56, No. 5(1966)
- 7) 赤木満洲雄 : 薬物代謝の生化学
- 8) 中沢昭三 : Jap. J. Antibiotics 21(4), 183 (1968)

EXPERIMENTAL STUDIES ON COMBINATION EFFECT OF ACETYL-SPIRAMYCIN AND CHLORAMPHENICOL

YOSHIHIRO ODAKURA

Kyōwa Hakkō Kōgyō Kabushiki Kaisha

As a part of experimental studies on the combination effect of acetyl-spiramycin and chloramphenicol, the absorption, urinary excretion, metabolism and therapeutic effect on infected mice by combined use of both substances were examined in comparison with those by the single use of respective substances.

As the result, there was not so significant difference as to the absorption, excretion and metabolism between the combined use and the single use, while there was found some combination effect of two substances on mice infected with *Pneumococcus*, and the synergistic action was more marked on mice infected with *E. coli*.