抗微生物剤の生体内動態にかんする研究
— Sulfobenzylpenicillin について —

深谷一太・北本　治
東京大学医科学研究所内科
（主任　北本治教授）

ま え が き

新しい合成ペニシリン剤は既に数多いが，この sulfobenzyl PC (sulfocillin, SB-PC) は武田薬品研究所でつくられた国産品で図1のような構造式を有し，ampicillin, carbenicillin と類似した物質とされる。その

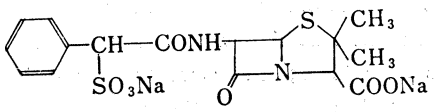


図1　SB-PC の構造式

抗菌スペクトル，吸収排泄の模様なども CB-PC と類似したところが多いという。すなわち緑膿菌に対してもかなりの抗菌力を示し，大量投与により治療効果が期待される。私達は本剤について，CB-PC, AB-PC と比較しつつ若干の検討を行なつたのでその成績を報告する。

I. 細菌学的検討

1. SB-PC に対する感受性

表1の5菌種について測定した。緑膿菌の MIC は50～>100 mcg/ml に分布し，大腸菌 12.5～>100 mcg/ml に分布した。*Klebsiella* 5株，*Enterobacter* 4株はすべて>100 mcg/ml であつた。黄色ブドウ球菌では，13株中12株は 1.6～12.5 mcg/ml を示したが，1株は 100 mcg/ml 以上と耐性であつた。

SB-PC に対する感受性を，AB-PC, CB-PC に対するそれと比較して示すと，図2のとおりで，3者に対する MIC はだいたい同様のようであつた。

緑膿菌74株についての MIC をとくに CB-PC と比較すると，表2のとおりで，両者相匹敵するもののようであつたが，SB-PC の抗菌力がややすぐれている場合がみうけられた。

2. 静菌・殺菌作用

表3は SB-PC の静菌殺菌作用を液体培地を用いて24時間後の混濁の有無と，平板への再塗抹検査でしらべたもので，黄色ブドウ球菌，大腸菌とも両者の値はかなりの幅を示した。静菌的作用が主体を占めると思われた。

表1　各種細菌の SB-PC に対する感受性

MIC (mcg/ml) ＼ 菌属	*Pseudomonas*	*E. coli*	*Klebsiella*	*Enterobacter*	*Staph. aureus*
>100	5	1	5	4	1
100	5				
50	2	1			
25		1			
12.5		2			1
6.3					8※
3.1					2
1.6					1
0.8					
≦0.4					
計	12	5	5	4	13

※ 209P をふくむ

表2　緑膿菌の SB-PC, CB-PC に対する感受性の比較

	MIC (mcg/ml)							
	>400	400	200	100	50	25	12.5	計
SB-PC	9	2	9	38	13	2	1	74
CB-PC	2	2	23	33	13	0	1	74

表4は緑膿菌9株について同様な検討を行なつたもので，同じく静菌的 MIC と殺菌的な MBC の差は少ないもので倍数希釈試験管3本であり，かなりの隔たりがあることを認めた。CB-PC について同一株を用いて行なつた成績は表5のとおりであり，だいたい同様の傾向がえられた。

SB-PC の各種濃度を含むようにブイヨン培地を調製し，SB-PC に対する MIC 100 mcg/ml を示す緑膿菌を10^7～10^8/ml にふくむように接種して37°Cに置き，経時的に生菌数を測定したところ，図3のとおり SB-PC 含有試験管では一旦菌数の減少をみとめたが再び増殖し，MIC の2倍にあたる 200 mcg/ml の SB-PC を

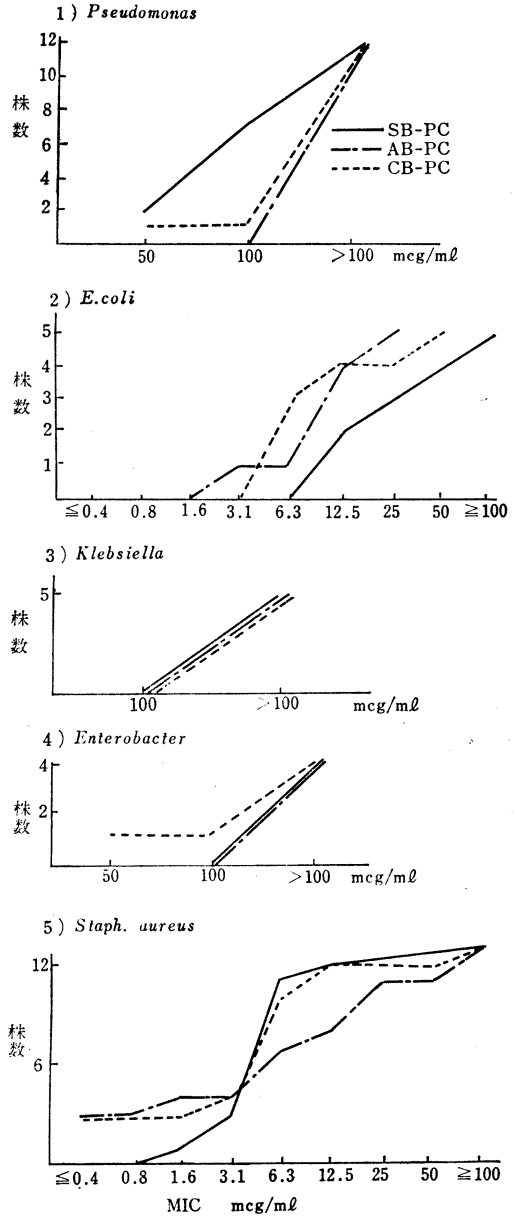


図2 SB-PC, AB-PC, CB-PC に対する感受性値の比較（累績数で示す）

含むときにも同様の増殖をみとめた。前述の1夜培養後1回判定のときと一致する成績といえよう。

3. 他化学療法剤との併用にかんする検討

SB-PC 25 mcg/ml 加 HI 寒天平板を作製し，これに緑膿菌の1菌株のブイヨン1夜培養液を塗抹し，各種化学療法剤の1濃度デイスクをおく。対照平板にも同様の操作を行ない，1夜培養後に阻止円直径の差を計つて，

表3 SB-PC の静菌・殺菌作用
S：静菌的，C：殺菌的

菌株		mcg/ml	200	100	50	25	12.5	6.3
Staph. aureus 1	S		−	−	−	−	−	+
	C		−	+	+	+	+	
〃 2	S		−	+→				
	C		+					
〃 3	S		−	−	−	+→		
	C		+	+	+			
〃 4	S		−	−	−	−	−	+
	C		+	+	+	+	+	

菌株		mcg/ml	1600	800	400	200	100	50	25	12.5
E. coli 1	S		−	−	−	−	++→			
	C		+	+	+	+				
〃 2	S		−	−	−	−	−	−	−	+
	C		+	+	+	+	+	+	+	
〃 3	S		−	−	−	−	−	++→		
	C		+	+	+	+	+			

表4 SB-PC の静菌・殺菌作用

菌株		mcg/ml	1600	800	400	200	100	50	25
Pseudomonas No. 1	S		−	−	−	−	+	+	+
	C		+	+	+	+			
〃 2	S		−	−	−	−	−	+	+
	C		+	+	+	+	+		
〃 3	S		−	−	+	→			
	C		+	+					
〃 4	S		−	−	+	→			
	C		+	+					
〃 5	S		−	−	−	−	+	+	+
	C		−	+	+	+			
〃 6	S		−	−	−	−	−	−	+
	C		±	±	±	+	+	+	
〃 7	S		−	−	+	→			
	C		+	+					
〃 8	S		−	−	−	−	+	+	+
	C		+	+	+	+			
〃 9	S		−	−	−	−	+	+	+
	C		+	+	+	+			

表5 CB-PC の静菌・殺菌作用

菌株 ＼ mcg/ml		1600	800	400	200	100	50	25
Pseudomonas No. 1	S	−	+	→				
	C	+						
〃 2	S	−	−	−	−	+	+	+
	C	+	+	+	+			
〃 3	S	−	+	→				
	C	+						
〃 4	S	−	+	→				
	C	+						
〃 5	S	−	−	−	−	+	+	+
	C	+	+	+	+			
〃 6	S	−	+	→				
	C	−						
〃 7	S	−	−	+	+	→		
	C	+	+					
〃 8	S	−	−	−	+	→		
	C	+	+	+				
〃 9	S	−	−	−	−	−	+	+
	C	+	+	+	+	+		

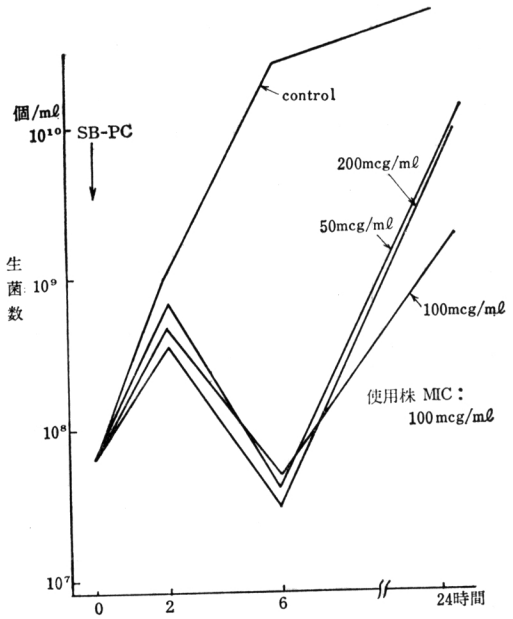


図3 SB-PC の緑膿菌に対する殺菌作用

協力作用の存在の有無を推定した。その成績は表6のとおり，SB-PC 加平板における阻止円直径が対照平板に

表6 SB-PC と他化学療法剤との相乗作用について

SB-PC 25 mcg/ml 加寒天平板と不含平板に緑膿菌を塗抹し，各薬剤デイスクをおき阻止円直径の差を観察して，相乗作用の存在を推定する

	CP, TC 加平板における阻止円径の大きくなつたもの	いくぶん大きくなつたもの	不変のもの
No. 1 株	GM, SM Furan.	KM	TC, AB-PC NA
No. 2 株	GM, SM Furan.	KM	CP, TC CL, PL

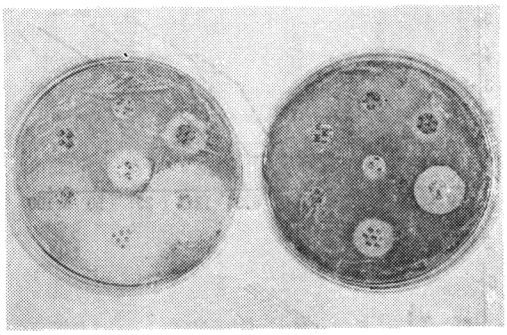


図 4

比して図4のように明らかに大きくなつたものと，いくぶん大きくなつたものと，ほとんど変わりのないものとの3種に区別することができた。すなわち GM, SM, furalazine の3種で，SB-PC との間の協力作用の存在が示唆された。

4. 実験的感染症に対する効果

患者分離黄色ブドウ球菌のブイヨン1夜培養10倍希釈液 0.2 ml をマウスの背部皮下に接種し，直ちに各抗生剤 20 mg/kg を1回筋注し，48時間後屠殺して膿瘍の大きさを計測して評点を与えた。なお用いた菌は SB-PC, AB-PC, CB-PC に対してすべて MIC 6.3 mcg/ml を示した。その成績は図5のとおりで，各抗生剤を用いた3群は，ほぼ同程度に膿瘍形成を阻止し，対照群よりすぐれていた。

別の患者分離黄色ブドウ球菌を用い，ブイヨン1夜培養原液を同様に注射して行なつた実験においては，図6のとおり用いた菌の MIC は1段階 SB-PC に対してのみ小であつたが，膿瘍評点は変わらず，3者同様の成績であつた。

患者分離緑膿菌2株について，それぞれブイヨン1夜培養10倍希釈 0.2 ml を用い，SB-PCと CB-PC とを 100 mg/kg ずつ筋注して行なつた実験成績では，図7のとおりで，MIC は両者に対し同一のものを用いたが，やや SB-PC のほうが CB-PC より膿瘍が小さい印象であつた。しかし対照群との差も少なく，有効と断じえ

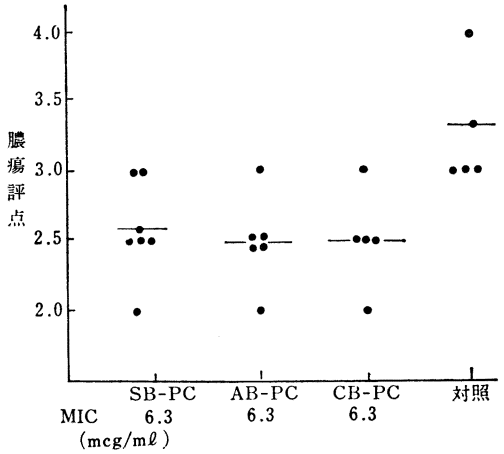


図5　マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染における膿瘍形成阻止効果

Staph. aureus No. 1株
ブイヨン1夜培養，10倍希釈 0.2 ml
背部皮下接種，直後各抗生剤
20 mg/kg 筋注，48時間後検索

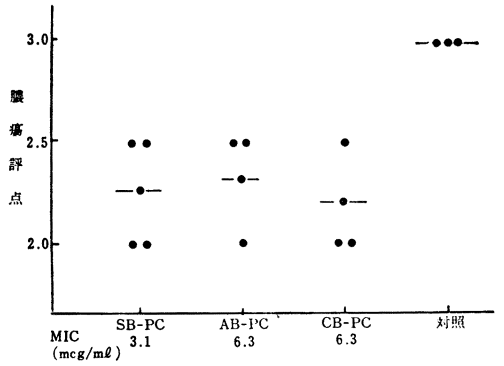


図6　マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染における膿瘍形成阻止効果

Staph. aureus No. 2株
ブイヨン培養原液接種，直後
各抗生剤 20 mg/kg 筋注

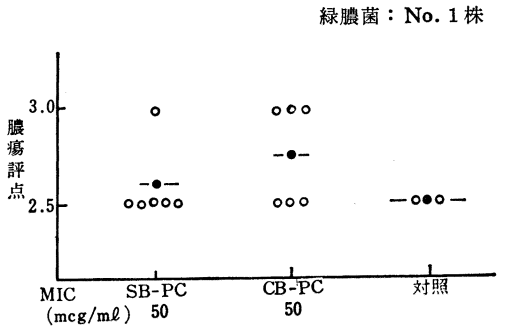
なかつた。

次に同じ菌株を用い，抗生剤を各マウスにつき2 mg，大約100 mg/kg の前回と同量を8時間毎に，感染後より屠殺時まで計5回筋注したさいの成績は図8のとおりで，対照と比較して目立つた差はえられなかつたが，No. 2株においてSB-PC のほうが CB-PC よりややよい印象であつた。

II. 吸収・排泄・体内動態について

1. 濃度測定用標準曲線の作製

209Pを用いる鳥居・川上氏重層法により，薬剤を pH



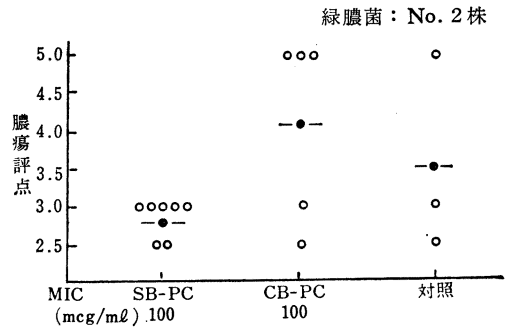
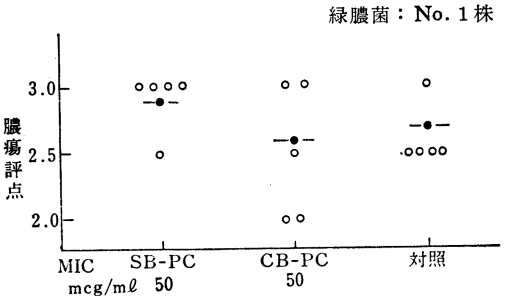


図7　緑膿菌のマウス皮下感染における SB-PC，CP-BC の影響

ブイヨン1夜培養10倍希釈 0.2 ml
背部接種，直後各剤 100 mg/kg
1回筋注，48時間後検索



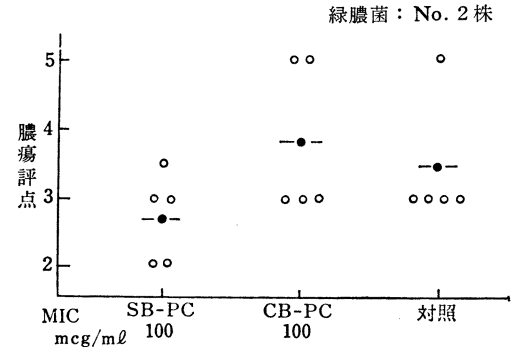


図8　緑膿菌のマウス皮下感染における SB-PC，CB-PC の影響

8時間毎2 mg/マウスずつ筋注治療

7.4 燐酸緩衝液にて希釈して行なつたときを，図9に示す。

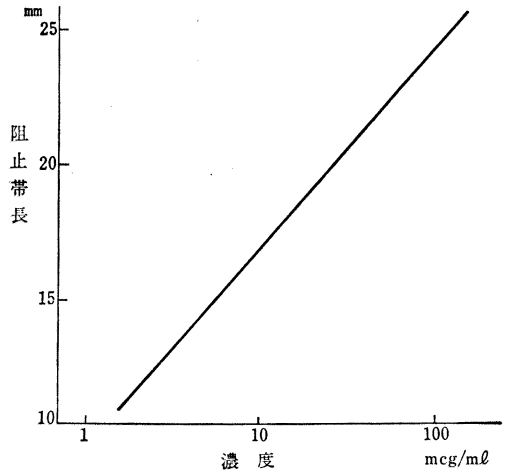


図9 SB-PC 標準曲線
209P 重層法
緩衝液希釈

薬剤希釈時，5%ブドウ糖液(pH 4.8)，pH 6.6 の燐酸緩液衝，pH 6.6 の馬血清などを用いると，図10のとおり標準曲線は低濃度のところで pH 7.4 緩衝液を用いたときのものと相違を示した。以下の濃度測定は主として図9の方式に依つた。

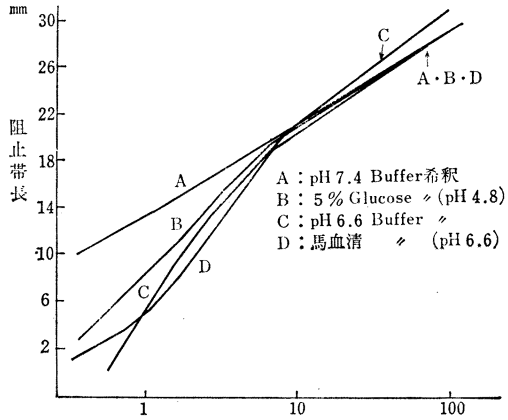


図10 SB-PC 標準曲線
希釈液による相違

2. 血清蛋白結合

馬血清を用い，セロファン嚢48時間透析による血清蛋白結合率は表7のとおり，平均40%であつた。

3. 赤血球吸着

種々の抗生剤濃度とヘマトクリット値の組合わせにおける遠沈上清中の残存濃度を型のように算出すると，表8のとおりで，吸着率は平均−0.13となり，ほとんど全く吸着は起らないと思われる成績をえた。

表7 SB-PC の透析法による血清蛋白結合

実験	外液中濃度 対緩衝液	外液中濃度 対馬血清	結合率
1	30 mcg/ml	16.8 mcg/ml	44%
2	14	9.2	34
3	7.2	4.2	41
		平 均	40%

表8 SB-PC の赤血球吸着
遠沈後上清中濃度で示す

実験＼Ht %	0	12	23	35	46
	(mcg/ml)				
1	36	44	45	48	67
2	17	15	20	23	25
3	5.3	7.1	8.3	9.4	15

吸着率平均：−0.13

4. 血中濃度

家兎に 20 mg/kg 筋注したさいの SB-PC の血中濃度は図11のとおりで，peak 値は15分後にあり，35 mcg/ml を示し半減期は 0.9 時間と計算された。

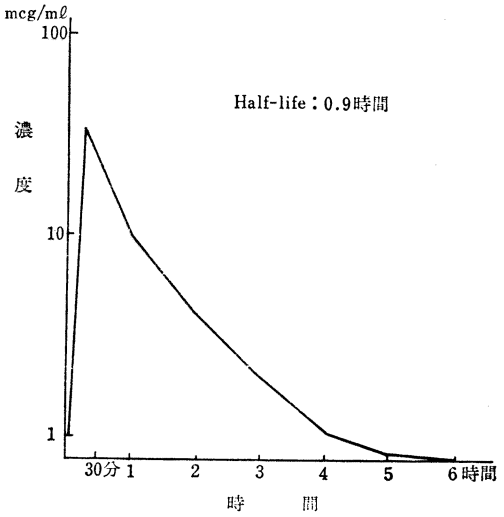


図11 SB-PC 血中濃度
家兎：20 mg/kg 筋注

また家兎に 70 mg/kg をリンゲル糖液とともに約1時間20分をかけて点滴静注したさいの血中濃度は図12のとおりで，peak 値は点滴開始後1時間の時点にあつたが，既に15分経過したとき濃度は 20 mcg/ml 以上に達していた。1羽の死亡家兎においては点滴終了後にも

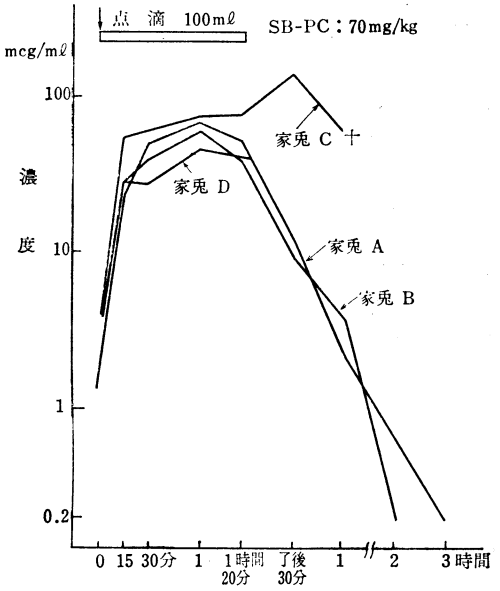


図12 SB-PC 点滴静注時の家兎血中濃度

SB-PC 濃度の低下が起らなかつたが，2羽の家兎A・Bでは点滴中にすでに濃度低下を示しはじめ，中止後急速に低下をみた。家兎の死因は不明であつた。

CB-PC について同様に点滴静注時の家兎血中濃度の測定を行なつたのが，図13であるが，このさいには点滴続行中の濃度下降傾向はみられなかつた。

5. 胆汁中・尿中濃度

家兎3羽に SB-PC 20 mg/kg 筋注し，胆汁・尿をそれぞれ胆管・尿管へのカニューレ挿入により採取して濃度を測定した。成績は図14のとおりで，尿中濃度は血中濃度の100倍，胆汁中濃度は血中濃度の4～10倍に達した。

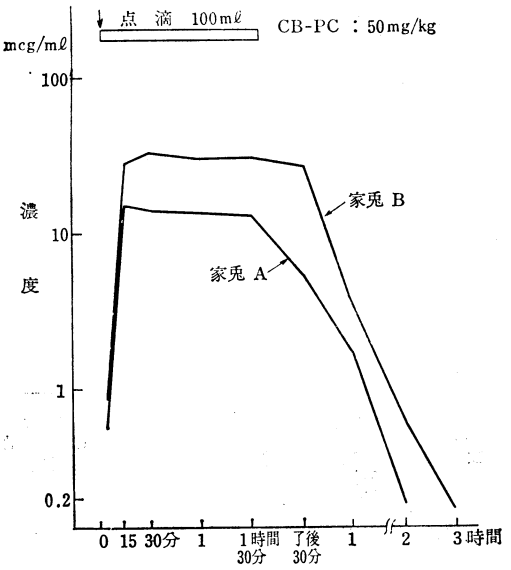


図13 CB-PC 点滴静注時の家兎血中濃度

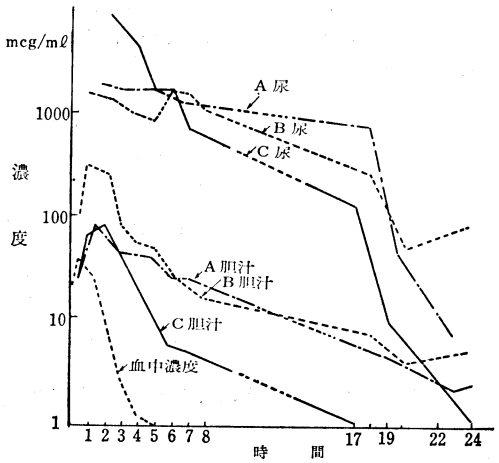


図14 SB-PC 胆汁中・尿中濃度
家兎 20 mg/kg 筋注（3羽）

6. 臓器内濃度

SB-PC 20 mg/kg をマウスに筋注し，1群4匹のマウスを経時的に屠殺して型のように各臓器を処理して濃度測定を行なつた。図15のとおり腎・肺・肝の順序に

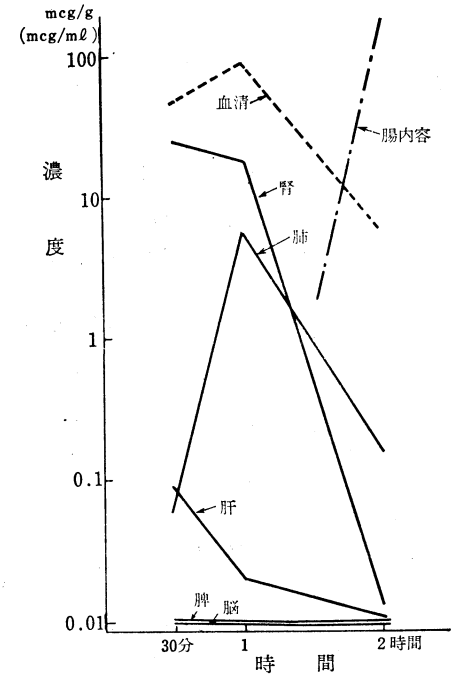


図15 SB-PC のマウス臓器内濃度
20 mg/kg 筋注

peak 値が高かったが，すべて血中濃度を下廻つた。なお2時間後にはかなり高濃度の薬剤を腸内容よりみとめた。脾および脳では検出不能であつた。

SB-PC 100 mg/kg をマウスに経口投与したときには，わずかの血中濃度上昇をみとめるとともに，盲腸内容に高濃度の薬剤を検出したが，肝・腎・肺の各臓器からは検出不能であつた（表9）。

表9 SB-PC のマウス経口投与時の血中・腸内容・臓器内濃度 100 mg/kg 経口投与

部位＼時間	30分後	1時間	3時間
血清	0.3 mcg/ml	0.4	0.2
盲腸内容	不能	1400 mcg/g	1960
肝・腎・肺	測定不能		

マウス臓器ホモジネートによる SB-PC 力価の減少を 20 mcg/ml 液にて5倍希釈し，混和し，遠沈上清中の残存率から算出したところ，表10のとおりで，肝では私達の方法によると，ほとんど全く力価の消失をみた。他の臓器では減少は比較的少ないようであつた。

表10 マウス臓器ホモジネートによる SB-PC 力価の減少 20 mcg/ml 溶液にて5倍希釈

臓器	残存率
肝	<0.1%
脾	91
腎	73
肺	107
脳	95
腸内容	75
血清	100

III. 臨床例

症例1 H. Y. 75歳 男（図16）

慢性気管支炎＋肺気腫の診断の下に，長期にわたつて種々の抗生剤療法を行なつて来た例である。6月2日胸部X線撮影により，左肺に気管支肺炎様陰影の出現をみとめたので，CER を中止し，SB-PC 500 mg×2/日筋注を図16のように施行し計9.5 g 使用した。喀痰中には *E. coli* が SB-PC 投与前からみられていたが，投与開始5日目においてもなお同程度に検出された。患者は CER から SB-PC への注射剤の変更により，注射後の局所疼痛の増強を訴えたこともあつて，13日再び CER へ戻した。15日の胸部X線撮影でもかなりの陰影の残存をみとめた。

対象症例としてやや不適当であつたと思われる。

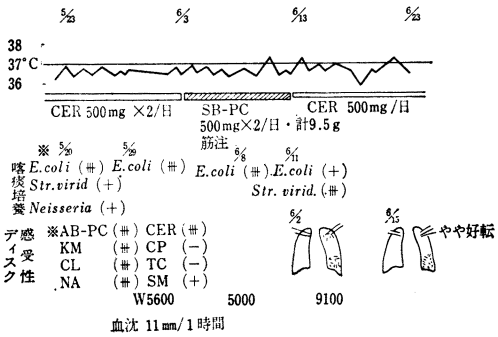


図16 H. Y. 75歳 ♂ 肺気腫＋気管支肺炎

症例2. H. I. 74歳 女（図17）

脳軟化症による尿閉あり，導尿を行なつていたが，慢性膀胱炎を併発しており，尿中細菌検査で *Streptococcus faecalis*>10^5/ml をみとめ，KM＋PRM-TC の膀胱内注入を行なつていた。5月25日緑膿菌が>10^5/ml と検出されたので，PRM-TC を中止して SB-PC 1日100 mg の注入とした。尿中細菌は6月2日の検査では陰性となり，いちおう有効と思われた。6月25日まで計27日間施行した。しかし7月1日再び緑膿菌が尿中より1.9×10^4/ml 検出され，血清型は前後の分離菌ともに5型で，再燃と考えられた。

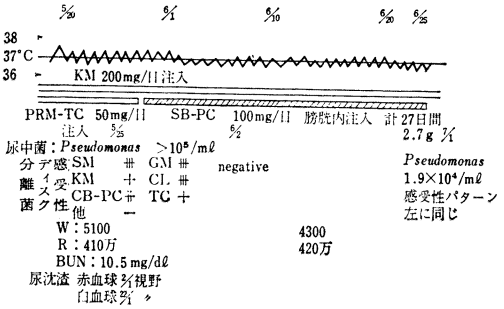


図17 H. I. 74歳 ♀ 慢性膀胱炎＋脳軟化症

症例3 N. F. 42歳 女（図18）

胆汁より大腸菌の証明された例に対し，SB-PC 500 mg×2/日筋注を8日間計8g 施行し，胆汁培養を行なつたが，治療前と同程度に大腸菌の出現をみとめた。無効と判定された。注射局所痛をかなりの程度に訴えた。

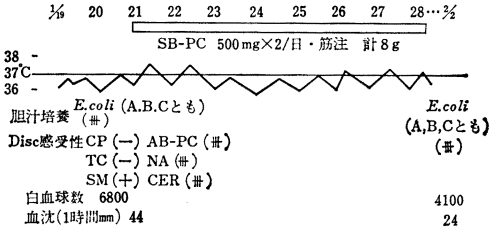


図18 N. F. 42歳 ♀ 胆嚢炎

症例4 S. H. 62歳 女（図19）

発熱・咳嗽・食慾不振を示した症例であるが，診断の決め手をえず，不明熱とされた。SB-PC 500 mg×2/日筋注を13日間計12.5 g使用した。発熱をはじめ種々の症状は漸次回復に赴き，SB-PC 療法はいちおう有効のような印象であつた。入院前10日に施行した中間尿培養では *Streptococcus viridans*>10^5/ml であつたのでいちおう腎盂炎も考えられた。

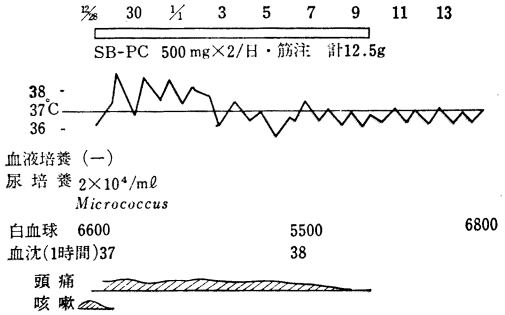


図19 S. H. 62歳 ♀ 不明熱

なお4例の使用例においてとくに全身的な副作用をみとめなかつた。

IV. 考　　察

SB-PC は合成ペニシリンの1つとして，わが国で開発されたものであり，毒性も低く，緑膿菌・変形菌などに対しても CB-PC 並みの抗菌力を有することが知られた。臨床使用例も次第に集積されつつあるが，有望と思われる。CB-PC に比しての利点は，本剤では PC-G を全く含まないことであつて，アレルギー反応発来の恐れも一段と少ないものということができよう。またペニシリナーゼに対する耐性も CB-PC より高くなつているという報告もある。

私達の施行した SB-PC 加平板上における緑膿菌の各種抗生剤に対する阻止円形成の動きをみると，GM・SM・furalazine でかなりの直径増大をみとめ，協力作用が示唆された。さきに CB-PC について GM との間の協力作用を平板 box 法で検討したときに，すぐれた協力作用と思われるものを認めており[1]，SB-PC でもおそらく同じ方法で検討すれば，同じような成績がえられるであろう。臨床応用も考慮されよう。

臓器内濃度測定成績からみた本剤の適応は，先ず尿路および胆道感染症であつて，呼吸器感染症に用いるときは，やや大量を要するであろうことが示唆される成績であつた。犬での実験で，胆汁中濃度は尿中濃度よりさらに高値を示したという報告[2]もあり，CB-PC に比して，胆汁への排泄が良好であると思われる。ヒトでの知見が必要であろう。臓器内濃度をラットで測定した成績では腎・肝の濃度が血中濃度を上廻つたという[2]。ヒトで10 g の SB-PC を点滴静注すると，peak 値は500〜600 mcg/ml に達するといい，とくに副作用もみられなかつたと報ぜられた[2]。呼吸器感染症・全身感染症に対する使用のよりどころとなる成績と思われる。

本剤と CB-PC とは交叉耐性があるため，何れか1剤を選択するときは他剤の使用は望み薄となることが考えられるが，上記諸点を考慮するとむしろ SB-PC を先ず選択することがより有利かもしれない。しかし詳細にわたつての両剤の臨床上の比較はなお今後の問題といえよう。

臨床使用時の副作用としては重篤なものはほとんど報告がなく，使用しやすい薬剤との印象であつた。ただ注射局所の疼痛がかなり顕著なことは症例からも明白であり，一考の余地がある。点滴静注がむしろ適当な使用法といえるかもしれない。静脈炎などの発生の有無などについてはなお検討すべきであろう。PC 剤の共通点として，半減期が短かいため，頻回注射が重症例では必要となることは避け難いと思われる。

PC は一般の殺菌的作用の強い抗生剤とされているが，私達の実験成績でみると，いわゆる殺菌的濃度はかなり静菌的濃度とへだたる高価を示すことが知られた。CB-PC とも共通した現象であるが，L型菌の生成とも関連することであり，注意を要するところである。本剤使用後のL型菌出現の如何を検索することは興味あるところである。

V. 結　　論

新しく国産品として登場した合成ペニシリン，sulfobenzylpenicillin (SB-PC と略す) について，CB-PC などと比較しつつ種々の検討を行なつたところ，次の成績をえた。

1. 各種細菌の SB-PC に対する MIC 値を測定した。緑膿菌のそれは50〜>100 mcg/ml に分布した。やや CB-PC よりすぐれているようであつた。その他の細菌についても，CB-PC，AB-PC とだいたい同様の値であつた。

2. 黄色ブドウ球菌・大腸菌・緑膿菌を用いて液体培養により静菌的・殺菌的 MIC 値を測定したが，何れの菌においても両者の値はかなりの幅を示した。

3. 他の化学療法剤との併用効果の有無についての検討を，SB-PC 加平板にデイスクをおいて行なつたが，GM，SM，furalazine の3者で阻止円の拡大をみとめ，併用効果を認めた。

4. 黄色ブドウ球菌・緑膿菌のマウス皮下感染に対する膿瘍形成阻止効果はほぼ CB-PC と同等であつた。

5. 馬血清を用いる透析法による蛋白結合率は平均40%であつた。

6. 赤血球吸着率はきわめて低値であつた。

7. 家兎筋注時の血中濃度の peak 値は30分後にあり，半減期は0.9時間とされた。また点滴静注時には開始15分で充分高値に達し，中止後速やかに減少に赴いた。

8. 家兎筋注時の胆汁中濃度は血中濃度の4～10倍，尿中濃度は100倍以上に達した。

9. マウスに筋注時の臓器内濃度は，peak 値で腎・肺・肝の順序を示した。すべて血中濃度をやや下廻つた。

10. SB-PC をマウスに経口投与したが，血中濃度のわずかの上昇をみたのみであつた。

11. マウス臓器ホモジネートと SB-PC との混和による力価の減少は，肝で著明であつたが，他臓器では比較的少なかつた。

12. 臨床例4例に使用した経験を記述した。注射局所の疼痛を訴えるものが多かつた。全身的副作用はみとめられなかつた。

本論文の大要は第19回日本化学療法学会総会シンポジウムにおいて，代表者によつて発表された。

文　献

1) 北本治，深谷一太，友利玄一：抗微生物剤の生体内動態にかんする研究，—carbenicilin について—。Chemotherapy 17(7)：1134～1139，1969

2) SB-PC 研究会発表1970，1971

PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS — ON SULFOBENZYLPENICILLIN —

KAZUFUTO FUKAYA and OSAMU KITAMOTO

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Various investigations were performed on sulfobenzylpenicillin (SB-PC), a new semi-synthetic penicillin produced in Japan, in comparison with carboxybenzylpenicillin (CB-PC) and other antimicrobials.

1. The minimal inhibitory concentration of SB-PC against *Pseudomonas aeruginosa* ranged from 50 to more than 100 mcg per ml. This activity of SB-PC seemed to be somewhat superior to that of CB-PC.

2. Both bacteriostatic and bactericidal activities of SB-PC against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined by the serial broth dilution method. The values of the two activities differed considerably in almost all instances.

3. The effect of the combined use of SB-PC with other antimicrobials was examined by placing sensitivity discs of various antimicrobials on agar plate containing SB-PC. The inhibitory zones were enlarged with gentamicin, streptomycin and furalazine.

4. The inhibitory effect of SB-PC against the abscess formation following subcutaneous inoculation of *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* on the back of mice was approximately the same as that of CB-PC.

5. The protein binding rate examined by the dialysis of horse serum through cellophane bag was calculated as 40% on an average.

6. The absorption rate to sheep red cells was extremely low.

7. The peak serum level following intramuscular injection of SB-PC in rabbits was obtained after 30 minutes. The half-life was 0.9 hour. Intravenous drip infusion gave enough SB-PC level 15 minutes after starting infusion, the level decreasing rapidly after cessation of injection.

8. The SB-PC concentration in bile following intramuscular injection in rabbits reached 4 to 10 times as high as the serum level. The concentration in urine was more than 100 times as high as the serum level.

9. The peak concentrations of SB-PC in organs were high in kidneys, lungs and liver in decreasing order. The concentrations, however, were lower than the serum level.

10. After oral administration of SB-PC in mice, the serum level was almost nil.

11. Mixture of a standard SB-PC solution with mouse-liver homogenate showed reduced activity. The decrease, however, was not so significant with those with other organ homogenates.

12. Clinical trials of SB-PC were done in 4 cases. Many patients complained of pain at the site of injection, but there was no untoward systemic reaction in any case.