

ともに阻止帯は著明に短縮したが、AB-PC では変化なかった。

C: 血液の種族差による影響

1) 培地中血液の種族差をみると、いずれの抗生剤もヤギ血加培地で系統的に阻止帯が長く、ついでウマ、ウシの順である。これら血液蛋白に対する MDI-PC の蛋白結合率はヤギ>ウマ、ウシの順であり、結合率の大小では説明できない。

2) 培地中血液および標準系列希釈血清の種族差による影響をみた。ウシ血加培地でウシ、ウマおよびヒト血清および BSS 希釈標準系列を測定すると、AB-PC ではいずれも阻止帯長に大差はないが、MDI-PC では血清希釈系列は BSS 系列にくらべ系統的に短縮する。この場合ヒト血清が最短でウマ、ウシが中間であり、BSS が最長となる。この順序はヤギ血加培地およびウシ血加培地で測定した場合も同様であった。この阻止帯長の順序は限外濾過法で求めた血清蛋白結合率の順序と一致する。このように同一の標準系列で換算する限り、培地中の血液種族差は測定値に大きい影響を与えないと考える。

3) 標準系列の相異による測定値の差

蛋白結合の小さい AB-PC を測定する場合、標準系列は何で作製しても測定値には大差がない。しかし MDI-PC では血清系列と BSS 系列の間に大きい差があり、血清系列の場合も種族によりかなり差がみられる。それ故ヒト血中の全量を測定する場合には厳密にはヒト血清系列を用いる必要がある。

培地中に血液を加えるように、培地中反応因子が増加する場合、その拡散の理論的解析が困難となるが実用的には上記のような諸条件を一定にすることにより再現性ある結果をうることができる。とくに培地中血液の種族差についても同一の標準系列を用いる限りその影響はすくないと考える。

〔追加〕 新井 蔵吉 (昭大臨床病理)

化学療剤の生物学的重層定量法に用いる、検定菌の開発、測定方法の改善について、本学会において数回にわたり発表しているとおり、重層法では検定菌を条件の嫌気性培養の過程に測定する方法であり、測定に用いる基礎培地の組成と、培地に用いる寒天の純度などは重要な基礎的条件であろう。

QUASTIL 一派の研究を参考として好気的条件を好む細菌を検定菌とし、無蛋白培地、合成培地により基礎的実験を行なうと、培地組成中に水素供与体があれば、硝酸ナトリウム、フマル酸ナトリウムは水素受容体となり、嫌気的によく発育する相互関係を methylene blue 法により立証している。この理論をたくみに利用したのが川上氏の重層定量法であり、また重層する検液は検定

菌の嫌気的条件が成立するように重層すれば拡散に必要な検液の量はきわめて少量であることは、滅菌ガーゼ (0.5 cm×0.5 cm) に検液を吸収させて重層するガーゼ法としての改善策を発表しているとおりである。

さらに血中濃度の測定に血清を用いる方法と、全血を用いる方法が臨床効果との判定に一致するかは、今後検討すべき課題として提言したい。

〔追加〕 真下 啓明 (北大第2内科)

血中濃度測定法は各演者のお話のように、バラツキがあるにせよ、standard が検体測定と同じ方法による限り相殺されるので問題はすくないであろう。

血中濃度をはかる意義はさらに臓器内濃度、あるいは炎症巣濃度との相関を将来明らかにし、ルールを求めることであろう。

〔追加〕 西田 実 (藤沢薬品中央研)

抗生物質によつて、体液中での安定性が異なると思う。従がつて、サンプリングしてから重層するまでの放置条件を各抗生物質について検討していただきたい。とくに蛋白結合性の高い物質は血清中で放置すると、結合がはずれる可能性がある。

〔追加〕 大久保 滉 (関西医大第1内科)

血中濃度は抗生物質研究の当初から体内における抗生物質分布の資料として取り上げられている。これのみで体内分布を知ることはできないが、この測定は試料を採取しやすいことから、抗生物質の体内への吸収の目安としてなお大きな意義を持ちつづけると考えられる。

なお、血中濃度の測定法についてもつとも大切なことは“熟練”であり、いま1つは標準液を Serum にするか Buffer にするかということであり、標準に何を使ったかということを明記することが近時ようやく行なわれるようになったことは本学会の大きな進歩である。

新薬シンポジウム 1

Sulfamethoxazole Trimethoprim 合剤

(司会) 藤井 良知

細菌学的検討

五島 瑳 智子

東邦大学医学部微生物学教室

SMX, TMP 併用における細菌学的検討を行なうに先立ち、まず問題となるのは感受性測定法である。従来からサルファ剤の *in vitro* MIC が、培地成分その他によつて著しく影響され、再現性に乏しいことはくり返し問題とされてきたが、SMX 単剤の MIC が一定の値を得ることができなければ、SMX, TMP の併用時の評価が

正確になされることは期待できない。そこでこの度の ST 合剤研究会では、MIC 測定についての小委員会において、測定に関する種々の条件を検討した結果、下記のような測定法を設定した。ST 合剤研究会 MIC 測定法小委員会できめられた方法の詳細については、別に記載があることと思うが、そのあらまは次のようである。

MIC 測定法：測定用培地は MÜLLER-HINTON Agar (Eiken), または感受性ディスク用培地 (Nissan) に 7.5% 溶血ウマ血液を加えた培地とし、カンテン平板希釈法にて行なう。

菌接種用前培養培地は MÜLLER-HINTON Broth (Difco) を用い、37°C、18~20 時間培養した菌液をグラム陽性球菌の場合は 100 倍、グラム陰性桿菌の場合は 1,000 倍に、いずれも生理食塩液で希釈し、その 1 白金耳量を約 2cm の長さに平板上に画線塗抹する。37°C、18~20 時間培養し、完全に菌の発育を阻止する最低濃度を MIC とする。

以下、各研究機関からのデータの集積、検討した結果のあらまを述べるが、すべてのデータは以上の測定法にて行なつたものである。

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気菌について SMX : TMP (20 : 1) の配合比における MIC を、それぞれ単剤の場合のそれと比較してみると、大部分の菌株に併用による MIC の減少がみられる。すなわち両剤を共存させると、SMX, TMP それぞれ単独の場合より少い濃度で発育が抑制されている。その程度は SMX のほうが著明である。TMP でもこの傾向がみとめられるが、TMP の *in vitro* 抗菌作用は単独時でもかなり高いので、併用時の MIC 値の減少は SMX ほど数値の上で著明ではない。

SMX 耐性菌にもこのような協力作用がみられるが、本来 SMX, TMP に耐性の緑膿菌では、併用効果はほとんどないといつてよい。

嫌気菌群でも 2 剤の併用効果が確認されたが、好気菌群では一般に単剤での MIC は、SMX より TMP がはるかに低く、TMP のほうに強い感受性を示しているのに反し、嫌気菌群では TMP のほうが SMX より高い MIC を示し、SMX に対する感受性がまさっている点が注目された。

2. 臨床分離株における併用効果

臨床材料から分離した *Staphylococcus aureus* 676 株, *Escherichia coli* 490 株, *Klebsiella* 83 株, *Streptococcus pyogenes* 23 株, *Salmonella* 43 株, *Proteus* 92 株, *Shigella* 24 株, *Corynebacterium diphtheriae* 9 株, *Haemophilus influenzae* 26 株, *Pseudomonas aerugi-*

nosa 50 株について SMX : TMP (20 : 1) の成績を集計してみると、*P. aeruginosa* を除いたすべての菌種に協力作用がみとめられている。

3. SMX 耐性株における併用効果

SMX に 200~400 mcg/ml 耐性の *Staphylococcus aureus* 17 株, 800 mcg/ml 以上耐性の *Shigella* 24 株について両剤の併用効果をしらべた成績では、*Staph. aureus* 17 株中、すべてに併用効果がみとめられ、*Shigella* は 24 株中 10 株に協力作用がみとめられた。しかし SMX 耐性株においては感受性株における場合ほど MIC の低下は著しくはない。

4. 配合比について

ST 合剤は 5 : 1 の割合で投与すると、生体内での割合は 20 : 1 となるという報告にもとづいて、*in vitro* 抗菌作用は 20 : 1 の配合比でしらべたものが多かつたが、なお、適切な配合比を検討するために、各研究機関から両剤の各々の MIC を基準とした Box 法による成績をもとに、各濃度の組合せをしらべてみると、協力作用の著明な配合比は 2 : 1~35 : 1 の範囲にあることがわかつた。

5. 増殖曲線にみる協力作用

SMX 感受性株については両剤の MIC 以下の濃度で、菌の増殖阻止作用が単剤時にくらべわめて明確に増強される例が多かつた。SMX 耐性株については併用効果のみとめられない場合がみられ、耐性株については両剤の濃度の影響が大きく菌の増殖阻止作用にひびく例がみとめられた。

吸収・排泄・臓器内濃度

加藤 康道

北海道大学第 2 内科

Sulfamethoxazole (S), Trimethoprim (T) 合剤の体液内濃度測定には、分離定量法として T の影響をうけない BRATTON-MARSHALL 法にもとづく Chemical Assay がおこなわれ、また T 耐性の *Mycobacterium* 株を用いる Bio-assay が報告されている。T については Chemical には Spectrophotometry が主体で S の影響をうけないとされている。Bio-assay としては PABA を培地中に加えて S の抗菌力を消す方法が行なわれ、カップ法が主体をなしているが、この外 PABA 含有ディスクを用いる方法が検討され、また chromatography による ST 分離法が発表されている。さらに希釈法による体液内総合抗菌力の測定もおこなわれている。

とくに T の Bio-assay では PABA の含量が問題で、高濃度の S をふくむ試料を測定する場合には PABA 濃

度が低いとその影響が出る恐れがある。この外 2, 3 の測定法上の問題があり、今後さらに検討されよう。

Chemical Assay と Bio-assay による測定値については T の場合、血中および尿中ともかなり一貫度が高い。S では血中 free 値と Bio-assay 値はかなり近いが、尿中では時間とともに差が大となる。

ヒト成人に ST 剤 2 錠 (1 錠=S 400 mg, T 80 mg) 投与時血中濃度は、S, T ともピークは 4 時間目で 58 mcg/ml (free 型) および 1.8 mcg/ml, 24 時間目では 20 mcg/ml および 0.48 mcg/ml で共に血中半減期は長い。投与量を増すと、とくに T では血中濃度が上昇する。尿中濃度は 2 錠投与時 S 100~300 mcg/ml (free 型), T 50~150 mcg/ml 程度で、回収率は 24 時間までに S free 24%, total 73%, T 75% 程度であつた。5~8 才の小児では 2 錠投与時 S, T ともピークは 2 時間目で 110 mcg/ml および 5 mcg/ml 程度であり、尿中濃度は S 350~400 mcg/ml (free), T 150 mcg/ml 程度である。

臓器内濃度(ラット)は投与量の増加とともに S(free), T ともに上昇する。S では血中濃度にくらべ肝、腎、肺いずれも低く、脳では全く検出されないが、T では肝、腎いずれも高く、その他の組織でもかなりの濃度で、脳にも証明しうる。このように S, T の体内分布がことなっているため、血中での ST 比がかならずしも参考にはならない。ヒトに 2 錠投与時血中では T/S (free) 値は 1:20~50 であるが、尿中では 1:2~3 となり、またラット組織では肺で 1:2~20, 肝で 1:3~8 となり、ヒト血中、尿中の中間となる。ヒト組織内濃度については報告が少ないが、その T/S 比は血中とことなるようである。現在の合剤は S:T=5:1 の配合であるが、体液内では種々ことなつた比率をしめすことは 1 つの問題を提起する。

分離定量された ST の体内濃度が、体液内抗菌力とどのように結びつくかについても充分検討されていない。ST 剤投与後の血清抗菌作用を希釈法でみると、S または T 単独投与血清にくらべ差があまりみられないという。しかし、血清殺菌作用でみると合剤のほうが殺菌作用が強いという。動物実験(マウス)の成績でも類似の成績がえられているが、この点については実験方法による差があると考えられる。S, T の体液内濃度が体液内抗菌力、ひいては臨床効果の問題としてどのようにあらわれてくるのか、今後の検討にまちたい。

上記の成績は全国共同研究機関から寄せられたものまとめである。

代謝(特別発言)

国井乙彦
東京大学第一内科

主として Trimethoprim の代謝について現在まで分っていることの概略をのべる。

まず、動物によつて、できてくる代謝産物の割合がひじょうに異なつている点に、代謝の研究を進める際に注意する必要がある。ラットでは血漿、尿ともに代謝物の割合がひじょうに多く、ヒトの場合と大きな相異がある。イヌではヒトに似た態度を示している。

ヒトの血漿および尿における metabolites の割合は、TMP 単独投与時と、TMP+SMX 併用時について比較した成績では、著明な差はなさそうに思われる。すなわち、SMX を併用したために TMP の代謝にそれほど大きな影響を及ぼしていないように思われる。

現在、Trimethoprim の metabolites として

- 1) 4-Demethyl-TMP およびその Glucuronide
- 2) α -Hydroxy-TMP
- 3) TMP ring N-oxide
- 4) 3-Demethyl-TMP およびその Glucuronide
- 5) Carbonyl-TMP

などが知られている。

ラットの尿に排泄される TMP の metabolites の中で、主なものは 3-Demethyl-TMP, 次いで 4-Demethyl-TMP で、結局、側鎖の 1 つのメチル基がとれた mono-Demethyl-TMP (およびその Glucuronide) が最も主なものである。

Metabolites の中で入手可能であつた 4-Demethyl-TMP の抗菌力(MIC)を測定し同時に行なつた TMP のそれと比較してみると、菌株によつては 1~2 段階高いもの、低いもの、あるいは同じものなどが認められたが、検討した範囲では概してそれほど大きな差は認められなかつた。

健康成人に ST 合剤 2 錠を経口投与し 8 時間までの尿を集め、クロロフォルム抽出を行ない、その後 10 倍に濃縮し薄層クロマトグラフィーで展開したが、TMP のスポットは明瞭に認められたが、metabolites ことにその中の少くとも 4-Demethyl-TMP に相当するスポットは認められなかつた。

ヒトにおける血漿、尿、その他の体液内における TMP の各 metabolites の正確な数量、各 metabolites の抗菌活性、生体に対する作用などは今後に残された問題と考えられるが、今回検討し得た 4-Demethyl-TMP だけに関していえば、尿中に排泄される遊離形の濃度が低く

抗菌力の点でそれほど大きな影響を及ぼしているとは考えられない。

なお Sulfamethoxazole の代謝に関してはこれまで幾多の業績があるが省略した。

動物実験

In vivo における SMX と TMP の 協力作用の証明

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物学教室

I マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する治療効果

a) SMX 感受性ブドウ球菌の場合

臨床分離ブドウ球菌 No. 50774 株をマウス尾静脈に $5 LD_{50}$ 感染させ、2 時間後に 1 回薬剤を 0.5% CMC に懸濁させて、経口投与を行なった。投与量は SMX, TMP, S/T=5/1 とともに 5 mg/mouse, 2.5 mg/mouse, 1.25 mg/mouse, 0.625 mg/mouse の各群である。その結果、5 mg/mouse, 2.5 mg/mouse 投与群においては SMX, TMP 各々単独治療群にくらべて、S/T=5/1 の治療効果がすぐれていた。1.25 mg/mouse 投与群では、SMX と併用群の治療効果は全く等しく、感染 10 日後における生存率は共に 50% であった。しかし、TMP 単独治療群は 10% の治療効果しか得ることが出来なかつた。0.625 mg/mouse 投与群においては、感染 10 日後において SMX 20%, S/T=5/1 で 10% の効果が得られたが、観察中における延命の様子を考えると併用効果があるのではないかと思う。

b) SMX 耐性ブドウ球菌の場合

SMX 高度耐性ブドウ球菌 90124 株を $8 LD_{50}$ マウス尾静脈に感染させ、2 時間後に 1 回薬剤を 0.5% CMC に懸濁させて経口投与を行なった。薬剤の投与量は SMX 単独、および S/T=5/1 においては 30 mg/mouse, 15 mg/mouse, 7.5 mg/mouse, 3.75 mg/mouse を使用し、TMP 単独投与群では、S/T=5/1 の併用群中に含まれている TMP の量を考慮に入れて 5 mg/mouse, 2.5 mg/mouse, 1.25 mg/mouse, 0.625 mg/mouse を使用した。その成績は、例えば、SMX 30 mg 投与では 5 日以内に全マウス死亡したが、S/T=5/1 においては 10 日目においても 50% 生存率を示した。また、SMX 15 mg 投与では 3 日以内に全マウス死亡し、S/T=5/1 においては 10 日目においても 30% のマウスが生存を示した。いずれの投与群においても S/T=5/1 の治療効果、延命効果が SMX, TMP 単独にくらべてすぐれていた。

II マウス実験的大腸菌感染症に対する治療効果

a) SMX 感受性大腸菌の場合

大腸菌 NIH 株をムチンを使用して $3 LD_{50}$ マウス腹腔内に感染させ、感染 2 時間後に、SMX 4 mg/mouse, 2 mg/mouse, 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse, TMP 0.2 mg/mouse, 0.1 mg/mouse, 0.05 mg/mouse, 0.025 mg/mouse, S/T=5/1 0.5 mg/mouse, 0.25 mg/mouse, 0.125 mg/mouse, 0.06 mg/mouse を 0.5% CMC に懸濁させて経口投与を行なった。その成績は併用群中に含まれている SMX, TMP の量は 0.5 mg/mouse では SMX 0.417 mg, TMP 0.083 mg である。SMX 単独投与群では 4 mg で 80%, 2 mg で 70%, 1 mg で 60%, 0.5 mg で 10% の治療効果が得られた。いつぼう、併用の S/T=5/1 においては 0.5 mg, 0.25 mg で 100%, 0.125 mg で 90%, 0.06 mg で 80% の治療効果が得られ、S/T=5/1 の併用群中に含まれている SMX, TMP 量の各々単独における治療効果と考え合わせると併用群において著しい協力作用を認めることができた。

b) SMX 耐性大腸菌の場合

大腸菌 10-1 株を $5 LD_{50}$ ムチンを使用して、マウス腹腔内に感染させ、2 時間後に 1 回 SMX および S/T=5/1 では 30 mg/mouse, 15 mg/mouse, 7.5 mg/mouse, 3.75 mg/mouse, TMP の 5 mg/mouse, 2.5 mg/mouse, 1.25 mg/mouse, 0.625 mg/mouse を 0.5% CMC に懸濁させて経口投与を行なった。その成績は SMX 投与群においては 30 mg/mouse 投与で 10% の治療効果しか得られなかつた。これに対し TMP 5 mg で 90%, 2.5 mg で 60%, 1.25 mg で 40%, 0.625 mg で 20% の治療効果を、また S/T=5/1 併用群においては 30 mg で 100%, 15 mg で 90%, 7.5 mg で 80%, 3.75 mg で 70% と各投与群において、TMP 単独に比較して、併用群の治療効果がすぐれていた。

III マウス実験的サルモネラ菌感染症に対する治療効果

Sal. enteritidis を $>50 LD_{50}$ をマウス腹腔内に感染させ、感染直後および 2 時間後の 2 回にわたり、SMX, S/T=5/1 の 30 mg/mouse, 15 mg/mouse, 7.5 mg/mouse, 3.75 mg/mouse, TMP 5 mg/mouse, 2.5 mg/mouse, 1.25 mg/mouse, 0.625 mg/mouse を 0.5% CMC に懸濁させて経口投与を行なった。その成績は S/T=5/1 30 mg/mouse \times 2, 15 mg/mouse \times 2 の高濃度投与群においては SMX, TMP 単独にくらべ併用群の治療効果、延命効果を認めることができたが、低濃度投与群においては併用群の延命効果がわずかに見られたが、著明な協力作用を認めることはできなかつた。

臨床成績 外科系

中山 一 誠

日本大学石山外科

外科系 32 機関, ST 合剤使用症例数は産婦人科, 泌尿器科領域 316 症例, 外科・皮膚科領域 206 症例, 耳鼻科領域 21 症例, 眼科領域 46 症例で, 合計 589 症例であり, そのうち著効 118 例, 有効 300 例, やや有効 30 例であり, 有効率は著効・有効例を合計すると 75.3%, やや有効症例を含めると 80.3% である。なお判定基準に関しては各機関の判定基準に従った。泌尿器科, 産婦人科領域では有効率 78.6% であり, とくに泌尿器科領域では, 従来, 経口薬剤の有効率が比較的低いのであるが, ST 合剤の成績では有効率が高く, また産婦人科領域でも一般的に良好な成績であるが, 子宮付属器炎に関しては無効症例が多い。外科・皮膚科領域では有効率 67%, やや有効症例を含めると 74.7% となっており, この領域で特徴的なことは皮膚科領域の軟部組織感染症, とくに瘰癧, 毛のう炎, 膿皮症等の有効率の低いことである。耳鼻科領域では 21 症例中, 有効率 95.2% とひじょうに高い有効率を示しており, また, 眼科領域においては, 46 症例中有効率 77.8%, やや有効例を含めると 88.9% であつた。

起炎菌別有効率に関しては, 黄色ブドウ球菌では 76.1%, 皮膚粘膜ブ菌 64.3%, 大腸菌では 88%, 変形菌 70%, クレブシエラ 75% であつた。いつぼう, 緑膿菌に対しては 12.5% と無効症例が多く見られ細菌学的成績とよく合致した。起炎菌別効果を総合すると, 検出菌 408 株中, 著効 44 株, 有効 205 株, やや有効 24 株で, 有効率は 75.7%, やや有効症例を含めると 81.8% であつた。

投与量別有効率に関しては, 1日4錠, 投与症例が圧倒的に多く 483 症例で, そのうち有効率は 76%, 次に1日6錠投与例 52 例中, 有効例は 70.6%, 1日2錠使用症例 28 例中, 有効例は 92.9% であつた。なお, 一部 Syrup 剤が小児において使用されており, 1回量 7.5 ml 群に有効率が低い傾向を示したが, 症例数少数のため, なお検討する必要がある。

症例を寄せられた外科系 32 機関に対し御礼申し上げます。

副 作 用

野 田 一 雄

東京慈恵会医科大学上田内科

Sulfamethoxazole と Trimethoprim の合剤の副作用

について, 全国諸施設からのアンケートを集計したので報告する。

全症例は 986 例である。このうち副作用の発現症例数は 84 症例 8.52% である。これを科別にみると, 内科 187 例中 39 例 20.86%, 小児科 97 例中 4 例 4.12%, 外科 122 例中 3 例 2.46%, 泌尿器科 194 例中 14 例 7.22%, 産婦人科 84 例中 11 例 13.09%, 皮膚科 85 例中 5 例 5.88%, 耳鼻科眼科は副作用症例なく, 腸管感染症では 150 例中 8 例 5.33% となり, とくに内科に 20% 以上の発現率があり, 目立っている。その発現率をアレルギー, 胃腸障害, その他に分けると, アレルギー 2.33%, 胃腸障害 5.58%, その他 0.61% である。

つぎに副作用発現総数 84 例を 100% とすると 65% が胃腸障害, ついでアレルギー 27%, その他 7% である。

内科系においては胃腸障害が 60%, アレルギー 30%, その他 9% である。しかし内科系でも小児科はアレルギー 1 例, 胃腸障害がわずかに 3 例と少なく内科と差が認められている。また内科においては赤血球数の軽度減少 1 例, 結膜充血 (虹彩毛様体炎によるもの) 1 例, 舌炎が 2 例認められた。

外科系全体ではアレルギー 21%, 胃腸障害 75%, その他 3% である。これらのうち外科の副作用が少なく, これに比較して産婦人科のアレルギー 4 例が特に目立っている。

腸管感染症ではアレルギー 3 例, 胃腸障害 4 例, その他肝障害が 1 例に認められた。

以上総括すると, 副作用発現率は 8.52% となり, 文献上の 0.04% ないし 4~5% に比較すると高率である。しかしながらその大部分は軽度の胃腸障害であり, 経口内服剤ゆえと考えられる。

またアレルギーは 23 例 2.23% であるが, その大部分は発疹および痒疹でショック等の重篤な副作用は認められず, すでに Sulfamethoxazole で認められている副作用である。

さらに Trimethoprim に葉酸阻害作用のあるところから造血系の副作用が考えられるが臨床的には内科の 1 例のみに赤血球の軽度減少が認められたのみである。

以上から現在のところ内服剤ゆえの軽度の胃腸障害, それに発疹等はあるが重篤な副作用は認められなかつた。

特 別 発 言

腸 管 感 染 症

勝 正 孝

川崎市立病院内科

患者分離の各種赤痢菌 43 株, サルモネラ 13 株の感

受性はいずれも ST 合剤が、TMP のみのものより、好感受性を示し、耐性株は 1 株もなかつた。腸チフス菌は 7 株あり、CP より感受性はよく、ABPC より少し感受性のようであつた。

細菌性赤痢は本剤使用群、対照治療群は共に発症者 38 名、保菌者 42 名で、原因菌、性、年令も揃えてある。両群から集団発生例は除外してある。なお対照治療群の使用抗生剤は、KM+LCM 10 例、KM(KDM)+ABPC 11 例、KM(KDM)+ABPC 5 例、RFP+NA 8 例、Metacolinmycin+NA 12 例、その他 CEX, Vistamycin, KM, RFP, ABPC, Josamycin, Piromidic acid の単独使用例等である。

排菌停止の状況は発症者、保菌者ともに ST 群、対照群にほとんど差を認めない。発症者の便回数回復は ST 剤がやや良好とすら思われる成績である。

次に対排菌効果を都立豊島病院の判定基準により、小児、成人にわけてみると、発症者では小児、成人ともに ST 剤は対照群にくらべ、著効が少なく無効が多くなつているが両群間に有意差はないが、小児、成人の合計では ST 群は対照群より有意に劣つている。

保菌者では ST 群は対照群にくらべやや良好で、とくに成人ではその傾向を認めたが、有意差はなかつた。

菌消失に要する日数、再排菌率は発症者では対照群が ST 群より有意に勝れ、保菌者では差はない。下熱日数、便性回復では両者に差を認めない。

以上要するに、ST 剤の細菌性赤痢に対する効果は、対照治療群に対し発症者、保菌者ともに勝れた成績でなく、2, 3 の点では有意に劣つていた。

しかし対照治療群は前掲のとおり、現在かなり優秀な赤痢治療剤と思われる薬剤の単独もしくは併用による成績が大部分である点を考えると、ST 剤の成績は必ずしも劣つたものとはいえない。

サルモネラ症の成績は、患者 4 名、保菌者 7 名、計 11 例に使用し、患者 2 名、保菌者 3 名にいちおう排菌停止がみられた点、注目すべきであるが、症例が少なく、かつ保菌者の場合は一過性排菌者の存在も考えられるし、発症者が僅か 4 名程度では効果の判定は困難で、今後、中等症程度の症状のある発症者および持続性排菌者に対する効果を追究すべきであろう。

腸チフスは発症者 10 名、保菌者 5 名に使用され、文献上からはかなりの期待が持たれたが、確実な有効例は 1 例のみであり、有効かと思われるもの 3 例であつた。

腸チフスには現在確実に有効な抗生剤は CP のみといつてよく、ある場合には、Ampicillin あるいは Heta-cillin も捨て難い効果があるといつた状況である。この点からみると本剤の腸チフスに対する効果の検討は今後

も追究すべき充分の価値あるものと思われる。

特別発言

大越正秋

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

ST 合剤を合併症のない急性膀胱炎 73 例に用い、うち効果判定の可能であつた 61 例について統計的に観察した結果は表 1~2 に示すとおりであり、また、その際みられた副作用は表 3 のとおりである。

表 1 ST 合剤急性膀胱炎治療成績 (合併症のないもの)

例数 (効果判定可能例)	効果				有効率 (%)	
	著効	有効	やや有効	無効	著効のみ	有効を含む
73 (61)	33	8	10	10	67.2	83.6

表 2 菌種別効果 (急性膀胱炎疾患)

菌種名	株数	ST 合剤有効例
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	2	2
<i>Enterococcus</i>	4	2
<i>Escherichia coli</i>	33	28 (84.8%)
<i>Klebsiella sp.</i>	4	3
<i>Proteus sp.</i>	2	2

表 3 ST 合剤副作用

例数		73	
副作用発現例数 (率)		10(13.7%)	
胃腸障害	例数	7(9.6%)	
	延べ件数	悪心	4
		嘔吐	1
		食欲不振	5
		胃痛	1
下痢	1		
アレルギー	例数	1(1.4%)	
	延べ件数	発疹	1
その他	例数	3(4.1%)	
	延べ件数	頭痛	1
		全身のしびれ感	1
		眼痛	1
総延べ件数		16	

表 4 尿路感染症両盲試験症例数
(ST 合剤と SMX)

疾 患 名	例 数
原発性急性腎盂腎炎	19
原発性慢性腎盂腎炎	16
合併症のない急性膀胱炎	217
急性淋菌性尿道炎	6
前立腺切除あるいは TUR 後カテーテル除去後の膀胱炎	14
子宮全切除後慢性膀胱炎	6
そ の 他	7
計	285

5 月 31 日現在

なお 5 月 31 日現在 2 重盲検 (ST 合剤と SMX) を行なつた症例で、わたくしの処に送られてきているものは表 4 のとおりである。

特 別 発 言

青 河 寛 次

神戸中央病院産婦人科

SMX と TMP 併用意義を臨床的に証明するには、SMX 耐性で ST 感性の起炎菌による感染症に対し、SMX 無効且つ ST 有効であり、さらに、その菌株に対する病巣内抗菌力を明らかにできると、極めて好都合である。この見地から吾々は若干の検討をすすめているが、その 3 例における自験成績を述べる。

症例はいずれも *E. coli* を検出した尿路感染 3 例で、その MIC は SMX : 25~>200 mcg/ml, TMP : 0.39~1.56 mcg/ml, ST (20 : 1) : 3.13~6.25 mcg/ml であり、2 例は SMX 無効→ST 有効、1 例は SMX 有効例である。

その症例分離株に対する血漿抗菌力は、2 例中 1 例は ST に SMX の $\times 8$ のつよさを有したが、他の 1 例は全く同様であつた。また、尿中抗菌力は、3 例中 2 例に SMX の $\times 4 \sim 32$ のつよさである。

特 別 発 言

高 須 照 男

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

吾々は耳鼻咽喉科領域の疾患中、急性中耳炎および急性扁桃炎を対象とし、2 重盲検法から本剤の効果を検討するため本シンポジウムに参加したのであるが、未だ充分な症例をえず報告する段階にいたっていない。従がつて、今回は ST 合剤の組織内濃度を測定した成績につい

て述べる。

被検者 (慢性副鼻腔炎、口蓋扁桃肥大の各 3 例) に ST 合剤 (1 錠中 SMX 400 mg, TMP 80 mg 含有) の 2 錠を術前 2 時間目に服用させ、摘出上顎洞粘膜および口蓋扁桃内濃度を測定し、血清濃度と比較観察した。

実 験 方 法

上記組織の 1 g に蒸留水 2 ml を加え、ホモゲナイザーにてエマルジョンとし実験に供した。

SMX の測定に当つては、BRATTON-MARSHALL 法に準じ、過塩素酸をもつて除蛋白し、BRATTON-MARSHALL 試薬を加え呈色させ、BECKMAN 比色計 (フィルター 545 m μ) にて吸光度を測定し、予じめ作成しておいた検量直線から換算し濃度を測定した。

他方、TMP の測定は BUSHBY の生物学的測定法に準じて MÜLLER-HINTON 培地に *B. pumilus* (10⁷ mg/ml) を加え、薄層カップ法を実施し、この際 PABA (200 mg/ml) の添加群と非添加群に分け測定した。

実 験 成 績

検量直線は SMX においてかなり急峻であるが TMP のそれはやや緩やかとなつている。

口蓋扁桃内 SMX の平均濃度は遊離型 40.7 mcg/g、総量 44.7 mcg/g、上顎洞内平均濃度は遊離型 19.9 mcg/g、総量 21.9 mcg/g を示し、血清内平均濃度はそれぞれ 81.3 mcg/ml, 91.6 mcg/ml であつて、遊離型、総量ともに血清内濃度に比し低くなつているが、両組織内移行度を比較してみると明らかに上顎洞粘膜に比し、口蓋扁桃に高くなつている。

次に、TMP の組織内濃度についてみると、PABA 添加群の口蓋扁桃内平均濃度は 2.03 mcg/g、非添加群のそれは 2.78 mcg/g、上顎洞粘膜内平均濃度は PABA 添加群 1.77 mcg/g、非添加群 2.10 mcg/g、また、血清の平均濃度は PABA 添加群 0.88 mcg/ml、非添加群 0.96 mcg/ml を示し、明らかに両組織内濃度は血清内濃度に比し 2 倍以上高くなつている。

以上の成績からして、TMP は SMX に比し組織内移行度が高いこと、また SMX に拮抗的な作用のある PABA の存在の下には TMP の移行度が若干劣ることを窺いが得た。

特 別 発 言

大 石 正 夫・今 井 正 雄

新潟大学眼科

最初に ST 合剤の各単独投与時における眼内移行について述べる。実験は白色成熟家兎眼について行ない、測定は生物学的定量法によつた。

SIM 200 mg/kg 1 回経口投与, TMP 40 mg/kg 1 回経口投与後の前房水内濃度は, いずれも同時に測定した血清濃度の約 50% を示しているから, 本剤の眼内移行はかなり良好である。

次に眼感染症に対する臨床成績を検討すると, 外麦粒腫, 内麦粒腫など主として外眼部の軽症感染症には有効例が多くみられている。

いま外麦粒腫に対する従来の持続性サルファ剤 (Sulfisomezole, Sulfamethopyrazine, Sulfidiazole) の効果と ST 合剤における成績と比較すると, ST 合剤の臨床効果がすぐれている傾向がうかがわれた。

ここで眼科領域における従来のサルファ剤の占めていた位置をふり返りながら, 今回の ST 合剤の位置づけについて考えてみたい。

サルファ剤がはじめて眼感染症に応用され, とくに臨床家の注目をひいたのは淋菌性結膜炎—膿漏眼—とトラコーマに対する効果であった。その他, 急性細菌性結膜炎, 匐行性角膜潰瘍や, 重篤な眼窩蜂窩織炎, 全眼球炎に至るまでその応用範囲はかなり広いものがあつた。しかし多くのすぐれた抗生剤の出現によりサルファ剤の応用が一時下火になつたのは他科におけると同様である。

最近の持続性サルファ剤の出現によつて, 投与回数が少なくてすむこと, 抗菌スペクトルの広いこと, ならびに抗生剤にみられる副作用が少ないことなどの利点から, 再び眼感染症とくに軽症のものに適用され, 重篤なものには抗生剤との併用が行なわれている。

今回の ST 合剤が従来のサルファ剤にくらべて抗菌力が著しく増強されていることから, 今後眼感染症に対しては最初にサルファ剤が登場した際と同様の期待をもつて, 臨床応用されるものではないかと考えられる。

11 臨床における ST 合剤の口腔外科的疾患に対する使用経験

上野正

東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科学教室

口腔外科領域の感染症に対して Trimethoprim, Sulfisomezole 合剤 (ST 合剤) を使用し臨床的検討を行なつたので報告する。

研究協力施設は 11 大学の口腔外科で, Double blind test をも施行し, その結果を検討中であるので, 今回はそのうち Open trial 46 症例についての臨床成績についてのみ報告する。

投与方法および投与量は 1 日 4 錠, 2 回分服, 投与日数は 3 日以上とした。対象疾患は急性智歯周囲炎 10 例, 急性歯槽骨炎 21 例, 急性顎骨々髓炎 9 例, 急性顎骨周

囲炎および同膿瘍 4 例, 口腔外科領域の各種感染症 (唾液腺炎, 顎放線菌症など) 4 例で, その他に抜歯後感染予防 4 例に使用した。対象症例の性別では男性 25 名, 女性 21 名で, 年齢は最低 14 才から最高 58 才であつた。効果判定基準として感染症については投与後 2~3 日で主症状の消褪を認めたものを著効とし, 4~7 日間で主症状の消褪を認めたものを有効, 4~7 日で主症状の軽減を認めたものをやや有効, 症状の改善を認めなかつたものを無効とした。

感染予防例に対しては投与期間中に感染の徴候を示さなかつたものを有効とした。臨床観察項目においては局所症状を主体とし, 口腔内外の発赤, 腫脹, 熱感, 硬結, 膿瘍形成, 開口障害, 歯牙動揺, 打診痛, 所属リンパ節圧痛の各項目, さらに発熱, 頭痛などの全身所見, ならびに白血球数などを参考とした。観察は投与後 3 日目, 7 日目とし, 症状の増減を記載した。投与成績では著効 5 例 (11.9%), 有効 16 例 (38.1%), やや有効 15 例 (35.7%), 無効 6 例 (14.3%) で, 疾患別では急性顎骨骨髓炎, 急性顎骨周囲炎などの重症例においても有効な症例も認められた。

副作用では 46 症例中 5 例に発生し, 悪心, 食欲不振, 下痢各 2 例, 嘔吐, 発疹各 1 例であつたが, 薬剤投与中止により消失した。

新薬シンポジウム 2

Sulfobenzylpenicillin (SB-PC)

司会 大越正秋

細菌学的検討

中沢昭三

京都薬科大学微生物学教室

I 抗菌スペクトラム

標準保存のグラム陽性菌, 陰性菌に対する試験管内抗菌力が, 日本化学療法学会感受性測定法により 37°C 20 時間培養後の最小発育阻止濃度 MIC (mcg/ml) で求められた。なおレンサ球菌群, 肺炎球菌, ジフテリア菌は 10% 馬血液を加え, また, 嫌気性菌群の破傷風菌, ウェルシ菌にはチオグリコール酸塩培地が用いられ, リン菌, ゼイ膜炎菌には G・C 培地が用いられ, 37°C 48 時間培養後の MIC で求められた。その結果 SB-PC は CB-PC 同様にグラム陽性菌群, 陰性菌群にわたり広い抗菌スペクトラムを有しているが, その抗菌力を CB-PC と比較するとグラム陽性菌であるブドウ球菌群では標準株では SB-PC 3.12~6.25 mcg/ml, CB-PC 0.78~3.12 mcg/ml に感受性を示した。その他, 溶血レンサ球菌, 肺

炎球菌、枯草菌などのグラム陽性菌群については SB-PC に比較して CB-PC の抗菌力が 2 倍程度すぐれていた。グラム陰性球菌であるリン菌、ゾイ膜炎菌に対しては SB-PC, CB-PC 共に 0.19 mcg/ml の MIC を示した。グラム陰性桿菌に対しては例えば大腸菌群 SB-PC 12.5 mcg/ml, CB-PC 6.25~12.5 mcg/ml, サルモネラ菌群 SB-PC 6.25~50 mcg/ml, CB-PC 6.25~25 mcg/ml とグラム陽性菌群とはほぼ同様に SB-PC にくらべ CB-PC の抗菌力が 2 倍程度すぐれていた。

以上の SB-PC と CB-PC 間の 2 倍程度の差異の原因としては CB-PC の製造過程で脱炭酸が起つて PC-G が数 % (規格では 5 % 以下に押えられている) 含有されているため、これによる影響を考慮するならば両剤間の MIC はほとんど同一と考えられる。

II 臨床分離株に対する感受性

臨床分離ブドウ球菌 746~810 株, 大腸菌 449~623 株, 緑膿菌 703~746 株に対する感受性分布が寒天平板希釈法により 37°C 20 時間培養後の MIC で求められた。

ブドウ球菌については SB-PC は 6.25~12.5 mcg/ml にピークを示し、いつぼう CB-PC においても同様に 6.25~12.5 mcg/ml に 1 峰性のピークを持つてはいる。また SB-PC と CB-PC の間には完全な交差耐性が認められた。

大腸菌では SB-PC は 12.5 mcg/ml に CB-PC では 6.25~12.5 mcg/ml に 1 峰性の山を持つきれいな分布を示したが、 ≥ 100 mcg/ml の株が両薬剤ともに存在し、完全な交差耐性がみられた。

緑膿菌では SB-PC, CB-PC ともに 25~ ≥ 100 mcg/ml の分布を示し、両薬剤間に顕著な差は認められなかつた。

III 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 人血清添加の影響をブドウ球菌 209-P JC 株を試験菌として Heart Infusion ブイオンを用いた液体希釈法により、また、接種菌量の影響は同じく、ブドウ球菌 209-P JC 株を試験菌として Heart Infusion 寒天培地を用いた寒天平板希釈法により 37°C 20 時間培養後の MIC で求めた。

その結果は、培地 pH の影響では両薬剤とも酸性側において抗菌力の増強が認められたが SB-PC のほうが CB-PC にくらべやや影響を受けやすいようであつた。

人血清による影響では SB-PC は人血清添加により抗菌力の減弱が認められたが CB-PC は全く影響を受けなかつた。

接種菌量による影響は両薬剤ともにわずかではあるが接種菌量による影響がみられた。

IV 作用型式

ブドウ球菌 No. 50774 株を Brain Heart Infusion プ

イオン培地に約 5×10^4 /ml 接種し、37°C において約 3 時間培養を行ない、対数期の途上で SB-PC, CB-PC を MIC を中心として、その 2 倍, 4 倍, 1/2, 1/4 の濃度を添加し、以後 2, 4, 6, 8 および 24 時間後の生菌数を測定した。その結果、両薬剤ともに 2 MIC, 4 MIC では時間の経過とともに生菌数の減少がみられ、24 時間まで完全な殺菌作用が認められた。

V β -lactamase に対する安定性

1) 生物学的定量法による

臨床分離ペニシリン耐性ブドウ球菌、および大腸菌を用いてその菌体から β -lactamase を抽出し、これに対する SB-PC, CB-PC および Aminobenzylpenicillin (AB-PC) の安定性を検討した。 β -lactamase の抽出方法はそれぞれの菌を 37°C 20 時間寒天培地で培養後集菌し、生理食塩水にて菌体を洗浄する。菌体を凍結融解後 pH 7.2 のリン酸緩衝液に懸濁させ、超音波を用いて菌体を破壊し遠心分離を行なつた。上澄液を冷却下に $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ を 30%, 60%, 全飽和と添加した。得られた沈澱を同一緩衝液を用いて透析後使用した。

安定性の測定としてはブドウ球菌、大腸菌の β -lactamase の各希釈液にそれぞれ薬剤を 10 mcg/ml になるように加え 37°C 4 時間接触後 83°C, 80 秒間で β -lactamase を不活化し *Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌としたカップ法により残存力価を測定した。その結果はブドウ球菌から抽出した β -lactamase に対する 3 薬剤の態度は SB-PC は AB-PC, CB-PC にくらべるとかなり安定である。しかしながら私共が以前行なつたセフェロスポリン系抗生物質で見られたほど安定な成績はみられなかつた。大腸菌から抽出した β -lactamase に対する態度はブドウ球菌と同じような傾向がみられたがブドウ球菌におけるほど明らかな差はみられなかつた。

2) 化学的定量法による

患者分離ブドウ球菌 1,840 株から得られた β -lactamase を武田薬品研究所から分与していただき、この酵素に対する SB-PC, CB-PC, AB-PC の安定性を Hydroxyl-Amine 法により測定した。その結果は SB-PC は 3 薬剤の中で最も安定な株であり、AB-PC, CB-PC はほぼ同程度であつた。

VI マウス実験的感染症に対する治療効果

1) ブドウ球菌感染症に対する効果

ブドウ球菌 No. 50774 株 (MIC は SB-PC 3.12 mcg/ml, CB-PC 1.56 mcg/ml) をマウス尾静脈に 3 LD₅₀ 感染させ、攻撃 2 時間後に 1 回 SB-PC, CB-PC の 2 mg/mouse, 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse, 0.25 mg/mouse をマウス皮下に注射した。その成績では感染 8 日後における両薬剤の治療成績はほとんど同等で 2 mg 投与群で

40%, 1 mg 投与群で 30%, 0.5 mg 投与群で 10% の生存率を示した。なお無処置群は 3 日以内に全マウス感染死亡した。

2) 大腸菌感染症に対する効果

大腸菌 NIH 株 (MIC は SB-PC 6.25 mcg/ml, CB-PC 3.12 mcg/ml) を 2 LD₅₀ ムチンを使用してマウス腹腔内攻撃を行ない、攻撃 2 時間後に 1 回 SB-PC, CB-PC を 4 mg/mouse, 2 mg/mouse, 1 mg/mouse 腹腔部皮下に投与を行なった。その結果では、SB-PC 4 mg 投与群で 90%, 2 mg 投与群 60%, 1 mg 投与群 10%, CB-PC 4 mg 投与群で 100%, 2 mg 投与群 80%, 1 mg 投与群 30% の生存率を示し各投与量群ともに CB-PC 治療群のほうが SB-PC 治療群に比較してややすぐれた効果を示した。なお無処置群は 3 日以内に全マウス感染死亡した。

3) 緑膿菌感染症に対する効果

緑膿菌 NC-5 株 (興和東京研究所 小林氏が分与されたもので、その MIC は SB-PC, CB-PC 共に 200 mcg/ml である) を ムチンを用いて 100 LD₅₀ (3.2 × 10⁴) をマウス (体重 18.5 ± 2 g) 腹腔内に攻撃し、攻撃 2 時間後に SB-PC, CB-PC を 200 mg/mouse, 100 mg/mouse, 50 mg/mouse 治療する群、および攻撃 2 時間後、4 時間後に 100 mg を 2 回投与する群について実験を行なった。その成績では、SB-PC では 100 mg/mouse 2 回投与で 80%, 200 mg, 100 mg/mouse 投与で 60%, 50 mg/mouse 投与で 40% の治療成績が得られたのにもかかわらず CB-PC においては 100 mg/mouse で 50%, 100 mg/mouse 2 回投与で 30%, 50 mg/mouse で 10% の効果、200 mg/mouse では 4 日以内に全マウス死亡した。このことは CB-PC のマウスにおける急性毒性 LD₅₀ は 9150 mg/kg, 約 183 mg/20 g といわれており、SB-PC では 11,500 mg/kg, 約 230 mg/20 g と報告されているのでその毒性の差が治療効果に大きく影響しているためと考える。今かりに CB-PC と SB-PC のマウス実験的緑膿菌感染症に対する ED₅₀ とマウス急性毒性 LD₅₀ (文献値) の比を化学療法係数 Chemotherapeutic index とすると

$$\text{CB-PC では } \frac{5,000 \text{ mg/kg}}{9,150 \text{ mg/kg}} = 0.5464$$

$$\text{SB-PC では } \frac{3,750 \text{ mg/kg}}{11,500 \text{ mg/kg}} = 0.3261$$

となり、SB-PC のほうが CB-PC より優れているが、今後さらに同一条件での ED₅₀ と LD₅₀ を求め、正確な化学療法係数を求めなくてはならない。

吸収, 排泄, 体内分布

大久保 混

関西医科大学第一内科

23 施設の成績をまとめて報告する。

測定についての検討: SB-PC の標準液を血清で稀釈したばあいには、緩衝液 (pH 7.2) で稀釈したばあいよりも阻止帯は短縮し、したがって前者を用いた測定値は後者を用いたそれにくらべて約 2 倍となる。これは CB-PC でもほぼ同様である。蛋白結合率は PC-G>SB>CB>AB である。

血中濃度: 成人に 0.5 g 筋注時、1/2° でピーク (平均 20.5 mcg/ml……血清稀釈標準液による、以下同様) に達し、以後漸次低下し、6° で平均 1.1 mcg/ml となる。1.0 g 筋注では平均してピークは 1° にあり (21.8 mcg/ml)、持続は 0.5 g のときと変らない。この成績では両者のピークの高さはあまり変らないようにみえるが、同一施設で両者を比較した成績のみをとると、1.0 g のピークは 0.5 g のその約 2 倍となる。これらの成績を、以前に本学会誌に報告された諸施設の CB-PC の血中濃度と比較することを試みたが、標準液の記載がほとんどないので、今回改めて教室で cross over 実験を行なった。その結果、1/4° 値のみ CB のほうが高い例もあるが、1° 以後はすべて SB が高く、6° で両者合致する (ウサギでは点滴静注では SB がやや高いが、一般に両者はほぼ一致する)。SB を静注したばあい、1° までは筋注より高いがその後は同程度である。3° にわたり 6~10 g の SB を点滴静注すると 50~500 mcg/ml の血中濃度が持続する。小児に 25 mg/kg 程度を筋注すると、70 mcg/ml に近いピークを示すが、6° ではほぼ消失する。腎不全例では著明な血中濃度の延長をみる。

尿中排泄: 成人に 0.5 g 筋注時、6° 以内に平均 68.7%, 1.0 g 筋注時、平均 59.7% が尿から回収される。小児でもほぼ同様である。尿中濃度は 0.5~1.0 g 筋注時 4° 以内の尿で 1,000~5,000 mcg/ml に達する。

胎児血, 羊水, 乳汁, 喀痰などへの移行: 胎児血には母血の 1/2~1/5 の濃度がみられ、羊水にも証明され、乳汁中にも CB とほぼ同程度に出る。点滴静注では喀痰中にもかなり出る。

臓器内濃度: 臓器エマルジョン (ラット) からの試験管内回収実験では回収率は一般に良いが、低濃度では AB, CB よりやや低い。

ラットに筋注したばあいの臓器内濃度を、1° 後の血中濃度に対する比に換算して諸施設の成績を集計すると、SB はまず腎に高くなり、1/2° 以後は腎、肝ほぼ一致し、

血中濃度の5倍程度の高さで平行して低下する。肺、脾は1°まで血中より低い。2°以後これを凌ぐ。脳には、はじめ僅かに証明されるのみである。マウスによる実験でもほぼ同様である。教室で行なつたSB, CB, ABの比較では、3者とも諸臓器の濃度順位は酷似し、濃度の高さはSB>CB>ABで、SB, CBはABより持続性がある。

胆汁内排泄：ウサギでは血中濃度の約10倍程度の高濃度で胆汁中に排泄される。イヌでは400~1,000倍以上の高濃度である。胆汁からの回収率はウサギで1.1~20%, イヌでは23%に及ぶ。

結論：① SB-PCの吸収、排泄、体内分布はCB-PCに酷似する。② 筋注時の血中濃度はCB-PCより高い傾向が認められる。③ 排泄は主として腎から行なわれるが胆汁中にも高濃度に排泄される。④ 組織内移行も良好である。

臨床的検討

気道感染症

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学上田内科

気道感染症に対するSulfocillin (SB-PC)の治療成績について11施設からの48症例のうち、他の化学療法剤あるいは抗生剤との併用例を除外した40症例のアンケート集計成績を報告する。

年齢は15~82才の各年令層にわたり、

疾患別分類では慢性気管支炎、急性肺炎および肺化膿症が主な対象疾患であつた。

SB-PCの使用法ならびに使用量は筋注が1日0.5~6gを使用した34症例、点滴静注が1日2~10gを使用した9症例であつた。このほか筋注および点滴静注、筋注および吸入、点滴静注および吸入などSB-PC相互の併用が6例にみられた。本剤の1日使用回数は筋注例では1~4回、点滴静注例では1~2回であつた。

以下、SB-PCの治療効果を臨床効果、細菌学的効果ならびに総合効果にわけて検討した。なお、効果判定基準は原則として各施設の方法に従つた。

各疾患別治療効果は表1, 2に示すとおり、全症例で

の有効率は臨床効果72.5%, 細菌学的効果51.6%, 総合効果69.2%であつた。この成績を第16回本学会総会における新薬シンポジウムCarbenicillinの気道感染症に対する治療成績とくらべると、疾患の種類、重症度、効果判定基準の相違など一概に両剤の成績を比較しえないが、有効率70%前後とはほぼ類似した結果がえられた。

起炎菌別治療効果の検討では緑膿菌性気道感染症10例中7例に本剤の有効であることが認められた。このことは本剤の臨床使用上有利な点であると考えられる。

ついで、比較的多く用いられた筋注および点滴静注例について1日使用量ならびに使用回数からの治療効果を検討した。便宜上、1日3g以下と4g以上にわけて有効率を総合効果で判定すると、筋注例より点滴静注例が、また、1日4g以上の使用例に有効率が高い結果をえた。しかし、1日使用回数による有効率の差は明らかではなかつた。

菌感受性と治療効果との関連性は症例数が少なく、一定の傾向はみられなかつた。

以上の成績から次のような結論をえた。

1. Sulfocillinの気道感染症に対する有効率は慢性気管支炎61.5%, 急性肺炎80.0%, 肺化膿症66.7%, 平均70%であり、Carbenicillinとはほぼ同等の成績で

表1 疾患別にみた治療効果(a)

疾患名	症例数	臨床効果					有効率(%)	細菌学的効果			有効率(%)
		著効	有効	やや有効	無効	不明		有効	無効	不明	
気道感染症	1			1			1/1	1			0/1
急性気管支炎	1		1				1/1			1	0/0
慢性気管支炎	13		7	1	5		8/13	6	6	1	6/12
急性肺炎	15		10	2	3		12/15	6	4	5	6/10
肺化膿症	7		3	3	1		6/7	3	2	2	3/5
肺嚢胞症	2			1	1		1/2	1	1		1/2
ブラ感染症	1				1		0/1			1	0/1
計	40		21	8	11		29/40(72.5)	16	15	9	16/31(51.6)

表2 疾患別にみた治療効果(b)

疾患名	症例数	総合効果					有効率(%)
		著効	有効	やや有効	無効	不明	
気道感染症	1			1			1/1
急性気管支炎	1		1				1/1
慢性気管支炎	13		6	2	5		8/13(61.5)
急性肺炎	15		9	3	3		12/15(80.0)
肺化膿症	7		2	2	2	1	4/6(66.7)
肺嚢胞症	2		1	1			1/2
ブラ感染症	1				1		0/1
計	40	0	18	9	12	1	27/39(69.2)

あつた。

2. 本剤は緑膿菌性気道感染症に比較的すぐれた治療成績を示した。

3. 本剤の使用法ならびに使用量は軽症ないし中等症では1日2～3gの筋性でもよいが、重症あるいは慢性疾患には1日4g以上、かつ、点滴静注が望ましい。

小児科領域

藤井良知

東京大学分院小児科

SB-PCの臨床検討が臓器別に計画されたなかで小児感染症という年令的区分が加えられたのはこの物質が小児期に用い得られるのか、有用とすればその適応・用法・用量はどうか、また、年令的に副作用などで特異的なことがないかを検討するためである。それは緑膿菌を含む腸管性グラム陰性桿菌に対処する新化学療法剤は何等かの特徴をそなえて存在理由を示してくれる限り、小児期でもその出現がまち望まれるからである。

参加4施設で臨床観察と細菌学的検討がかなりよく行なわれている症例はアンケートとして46例あつまつたが、このうち化学療法剤の併用が同時に行なわれてSB-PCとして判定がむずかしいものなど5例を除外した。

尿路感染症に対する治療成績は88.2%と優れているが、腸管感染症、気道感染症などは60%台の有効率である。細菌学的効果のみと敗血症を含む緑膿菌性小児感染症、および大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌感染症に対する治療成績は優れており、除菌効果もよい。これに対してブ菌などグラム陽性球菌に対する効果は劣り、溶連菌性感染症に対する成績も芳しくなかつた。

用法は点滴静注でも使用されているが筋注が原則であろう。その際局所の疼痛はかなり強いほうであり、過半数に一般筋注以上の強い痛みが訴えられたことから、小児に対する注射剤としては疼痛軽減の途を別に考える必要がある。これは1日繰返し注射することを必要とする薬剤なのである。

新生児・乳児の有効率37.5%に対して幼児期・学童期は89.5%、78.6%と成績が良かった。

用量は30mg/kg前後でもかなり良い成績が得られる場合があるがこれは幼児以上の単純性尿路感染症に使用された場合が多かつたからであり、新生児・乳児期に多いブ菌感染症に対しては、この量では明らかに不足である。また緑膿菌感染症に対してもこの量では不足で80mg/kg以上が安全である成績が得られた。

緑膿菌性膿胸・緑膿菌性敗血症、同腹膜炎などの重症感染症にすべて奏効しているが、用量は皆80mg/kg以上の大量が用いられている。適応に対し用量を誤らな

ければ甚だ有効な薬剤といえよう。

使用量は50mg～80mg/kgが一般用量であり、重症例には100mg/kg以上が必要であろう。

点滴静注を含めて100mg/kg以上を連続使用して一般に副作用らしいものを経験していない。

ただ、例外かも知れないが2例腎機能が甚だ低下している小児に通常用量のSB-PCを用いて1週間後にGOT、GPTの異常高値をみた例がある。投与中止により正常化するが同一人に繰返し投与すると再び上昇を見た点から、もしこれが血中濃度の異常高値から招来された肝機能障害であると仮定すると未熟児・新生児など肝腎機能未熟の個体に本剤を適用するに際しては問題となり、将来の検討を必要とするであろう。

尿路感染症

石神襄次

神戸大学泌尿器科

泌尿器科関係だけでなく、各科領域において取扱われた尿路感染症について、22施設、198症例の結果を報告する。年令的には、25～60才代が大半をしめるが、性別では、男92例、女子106例で大体相半ばする。疾患別の総合臨床効果は、単純な尿路感染症86例では著効35例、有効31例、計66例で有効率85.9%であり、複雑な尿路感染症では112例中、著効10例、有効37例、有効率53.2%となつた。両者をあわせると198例中、著効45例、有効68例で有効率67.3%となる。起炎菌別総合臨床効果は、単純な感染症86例中、大腸菌によるものもつとも多く、53例で、うち39例が著効および有効で84.9%であり、変形菌、肺炎桿菌で60%台の有効率を示した以外はすべてに有効である。

これに反し、複雑な感染症では大腸菌30例の有効率53.3%の他、緑膿菌42.9%、変形菌69.2%などとなつている。尿中分離菌の本剤MICと臨床的效果の関係をみると、単純なものではMIC3.12～50mcg/mlの大部分は有効であり、複雑なものでは、1、2の例外を除いて12.5mcg/mlまでに著効例がみとめられた。MICと菌消失との関係でも、単純感染症では1例を除いて、25mcg/ml以下のものは全て消失をみている。投与方法、投与量は報告者によつて種々であるが、筋注で1日1～4回、1回投与量は0.5～2.0gであり、その他に特殊症例として1日8～13gまでの投与もみられる。その他、静注、点滴投与例も認められる。これらの投与量、投与方法と、臨床効果との間には明らかな関係は認められなかつた。

創傷・皮膚・軟部組織感染症

石山 俊次・岩井 重富

日本大学第3外科

この報告は、SB-PC研究会の中で、大阪市立大学第1内科はじめ、7施設の研究成果をアンケートにより集計した結果である(表1)。

表1 協力研究機関(50音順)

大阪市立大学	第一内科
岡山大学	皮膚科
関西医科大学	第一内科
神戸中央総合病院	産婦人科
名古屋市立大学	第一外科
新潟大学	第二内科
日本大学	石山外科

(1) Material: 上記施設および関連病院に入院、または通院してSB-PC治療を受けた生後1日~89才の男女51名で、その92%は16~70才であつた(表2)。

表2 年齢・性別症例数

年齢(才)	男	女	計
0~5	2	1	3
6~10		1	1
11~15			
16~20	1	1	2
21~25	4	3	7
26~30	3	4	7
31~35	3	2	5
36~40	4		4
41~45	2	2	4
46~50	5	1	6
51~55	2		2
56~60	2	1	3
61~65	2	1	3
66~70	1	2	3
71~75			
76~80			
81~	1		1
合計	32	19	51

(2) 臨床効果の判定

疾患が多様であり、重症度も区々であるために、有効無効の判定は、アンケート提供者のそれを、そのまま採用した。したがって、必ずしも一定の規準に従つたものではないが、予め症状効果と細菌効果とに分け、その両者のかね合いから総合効果を求めた。

(3) 症状効果: 臨床症状の改善、治癒経過からSB-

表3 症状効果(疾患別)

疾患名	症例数	症状効果					有効率* (%)
		著効	有効	稍効	無効	不明	
毛のう炎	1		1				100.0
瘰癧	2		1			1	100.0
フルンケル	6	3	3				100.0
膿瘍	10		6	1	3		70.0
フレグモーネ	1	1					100.0
化膿創・創感染症 術後感染症	21	1	17		1	1	94.7
リンパ管(節)炎	3				3		0
骨髄炎	2		1		1		50.0
膿腎症	1		1				100.0
子宮附属器炎	2			2			100.0
骨盤腹膜炎	1		1				100.0
産褥熱	1				1		0
合計 (%)	51	5 (9.8)	31 (60.8)	3 (5.9)	9 (17.6)	3 (5.9)	81.3

$$* \text{有効率} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数} + \text{稍効例数}}{\text{効果判定例数}} \times 100$$

(不明例を除く)

表4 症状効果(起炎菌別)

起炎菌	症例数	症状効果					有効率* (%)
		著効	有効	稍効	無効	不明	
グラム陽性菌							
黄色ブドウ球菌	8	3	4		1		87.5
グラム陰性菌	27	2	19	1	4	1	84.6
大腸菌	4		2		2		50.0
クレブシエラ	4		3		1		75.0
変形菌	2		1	1			100.0
緑膿菌	12	2	9			1	100.0
シトロバクター	1				1		0
クロアーカー	2		2				100.0
グラム陰性菌 菌種不明	2		2				100.0
混合(再記) G(-)+G(-)	(2)		(1)		(1)		(50.0)
起炎菌不明	16		8	2	4	2	71.4
合計 (%)	51	5 (9.8)	31 (60.8)	3 (5.9)	9 (17.6)	3 (5.9)	81.3

$$* \text{有効率} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数} + \text{稍効例数}}{\text{効果判定例数}} \times 100$$

(不明例を除く)

PCの効果をみると、概ね次のようであつた。すなわち、毛嚢炎・癩・皮下蜂窩織炎・単純な創感染などの軽症感染では、一般によく奏効して治療の効果をあげているが、

皮下膿瘍，子宮付属器炎，外傷性骨・骨膜炎などでは，奏効は区々で，特発性骨髄炎や産褥熱では無効な症例があり，また化膿性リンパ節炎では，3例とも無効であった(表3)。

これを起炎菌別でみると，黄色ブドウ球菌感染では，著効例と，著効とはいえないけれども，ともかく有効なものが多いが，無効例もあつた。グラム陰性桿菌感染症の奏効率も，ほぼこれに匹敵するが，特に緑膿菌感染に奏効率の高いことが注目される。これには，緑膿菌ということで，大量を使用し，あるいは局所応用を併用した例が多いことも注意しなければなるまいとおもう(表4)。

(4) 細菌効果：次に，細菌効果を指標にしてこれらの症例をみると，不明例の多いのは，疾患の性質上ある程度止むを得ないとしても，フルンケルの3例を除いて著効例はなく，創感染のような新鮮な細菌感染に比較的良好，膿瘍，骨髄炎では効・無効相半し，リンパ節炎や産褥熱では奏効していない(表5)。

表5 細菌効果(疾患別)

疾患名	症例数	細菌効果					有効率* (%)
		著効	有効	稍効	無効	不明	
毛のう炎	1					1	
瘰癧	2					2	
フルンケル	6	3	2			1	100.0
膿瘍	10		5		4	1	55.6
フレグモーネ	1				1		0
化膿創・創感染術後感染症	21		13	2	3	3	83.3
リンパ管(節)炎	3					3	
骨髄炎	2		1		1		50.0
膿腎症	1			1			100.0
子宮付属器炎	2					2	
骨盤腹膜炎	1		1				100.0
産褥熱	1					1	
合計 (%)	51	3 (5.9)	22 (43.1)	3 (5.9)	9 (17.6)	14 (27.4)	75.7

*有効率 = $\frac{\text{著効例数} + \text{有効例数} + \text{稍効例数}}{\text{効果判定例数}} \times 100$ (不明例を除く)

これを起炎菌別にすると，黄色ブドウ球菌感染に，著効・有効例が多く，大腸菌では有効・無効相半し，クレブシエラ，サイトロバクター，クロアカなどに，そして特に緑膿菌感染に有効例の多いことが注目される(表6)。

(5) 総合効果：症状効果と細菌効果を総合して判定してみると，当然のことながら，やはり，フルンケル，毛嚢炎，瘰癧，創感染などの軽症感染に有効率が高く，膿瘍，子宮付属器炎，骨髄炎などでは相半し，リンパ節

表6 細菌効果(起炎菌別)

起炎菌	症例数	細菌効果					有効率* (%)
		著効	有効	稍効	無効	不明	
グラム陽性菌 黄色ブドウ球菌	8	3	4		1		87.5
グラム陰性菌	27		17	3	7		63.0
大腸菌	4		2		2		50.0
クレブシエラ	4		3		1		75.0
変形菌	2		1		1		50.0
緑膿菌	12		8	2	2		83.3
シトロバクター	1				1		0
クロアカ	2		2				100.0
グラム陰性菌 菌種不明	2		1	1			100.0
混合(再起) G(-)+G(-)	(2)		(1)		(1)		(50.0)
起炎菌不明	16		1		1	14	50.0
合計 (%)	51	3 (5.9)	22 (43.1)	3 (5.9)	9 (17.7)	14 (27.4)	75.7

*有効率 = $\frac{\text{著効例数} + \text{有効例数} + \text{稍効例数}}{\text{効果判定例数}} \times 100$ (不明例を除く)

表7 総合効果(疾患別)

疾患名	症例数	細菌効果					有効率* (%)
		著効	有効	稍効	無効	不明	
毛のう炎	1		1				100.0
瘰癧	2		1			1	100.0
フルンケル	6	3	3				100.0
膿瘍	10		6	1	3		70.0
フレグモーネ	1		1				100.0
化膿創・創感染術後感染症	21		17		1	3	94.5
リンパ管(節)炎	3					3	0
骨髄炎	2		1		1		50.0
膿腎症	1		1				100.0
子宮付属器炎	2			2			100.0
骨盤腹膜炎	1		1				100.0
産褥熱	1					1	0
合計 (%)	51	3 (5.9)	32 (62.8)	3 (5.9)	9 (17.6)	4 (7.8)	80.8

*有効率 = $\frac{\text{著効例数} + \text{有効例数} + \text{稍効例数}}{\text{効果判定例数}} \times 100$ (不明例を除く)

炎，産褥熱では効果があげられていない(表7)。

これを起炎菌別にみると，黄色ブドウ球菌感染では，多くの症例で著効，もしくは有効であるが，大腸菌では

表 8 総合効果 (起炎菌別)

起炎菌	症例数	総合効果					有効率* (%)
		著効	有効	稍効	無効	不明	
グラム陽性菌 黄色ブドウ球菌	8	3	4		1		87.5
グラム陰性菌	27		20	1	4	2	80.0
大腸菌	4		2		2		50.0
クレブシエラ	4		3		1		75.0
変形菌	2		1	1			100.0
緑膿菌	12		11			1	100.0
シトロバクター	1				1		0
クロアーカー	2		2				100.0
グラム陰性菌 菌種不明	2		1			1	100.0
混合(再起) G(-)+G(-)	(2)		(1)		(1)		(50.0)
起炎菌不明	16		8	2	4	2	71.4
合計 (%)	51	3 (5.9)	32 (62.8)	3 (5.9)	9 (17.6)	4 (7.9)	80.8

*有効率 = $\frac{\text{著効例数} + \text{有効例数} + \text{稍効例数}}{\text{効果判定例数}} \times 100$
(不明例を除く)

有効・無効相半し、クレブシエラ、変形菌、クロアーカーなど、特に緑膿菌感染に有効なことが注目される(表8)。

そしてこの表および前掲のいずれの表にも共通なことは、奏効しても、著効例が少なく、効くには効いたけれども、SB-PC だけで充分こと足りるような劇的な効果ではないというものが大部分であることも注目されなければならない。

(6) 使用量と使用量別効果

SB-PC の1回使用量は、筋注では 0.6~1.0g, 1日 1~8回で、1日量としては、0.375~4.0g であつた。また静注では、1回量 1.0~4.0g で、1日量 2.0~4.0

表 9 使用量

投与法	(1回)	投与回数(1日)					合計
		1	2	3	4	8	
筋注	60mg		1				1
	125mg			1			1
	200mg		1				1
	0.5g	8	7	2	1	1	19
注	1.0g	7	14		3		24
	静注	1.0g		2			2
点静滴注	4.0g	1					1
	1.0g				1		1
合計	2.0g		1				1
		16	26	3	5	1	51

表 10 総合効果 (疾患別・起炎菌別)

疾患名	起炎菌	グラム陰性菌							起炎菌不明	総例数	有効率* (%)
	グラム陽性菌 黄ブ菌	大腸菌	クレブシエラ	変形菌	緑膿菌	シトロバクター	クロアーカー	その他のグラム陰性菌			
毛のう炎									1 1 ₁	1	100.0
瘰癧									2 1 ₁	2	100.0
フルンケル	5 5 ₅								1 1 ₁	6	100.0
膿瘍	1 1 ₁	3 2 ₃	2 1 ₂	1 1 ₁	1 1 ₁	1 0 ₁			1 1 ₁	10	70.0
フレグモーネ					1 1 ₁					1	100.0
化膿創・創感染症	1 1 ₁	1 0 ₁	2 2 ₂		8 7 ₇		2 2 ₂	2 1 ₁	5 4 ₄	21	94.5
リンパ管(節)炎									3 0 ₃	3	0
骨髄炎	1 0 ₁				1 1 ₁					2	50.0
膿腎症					1 1 ₁					1	100.0
子宮付属器炎									2 2 ₂	2	100.0
骨盤腹膜炎				1 1 ₁						1	100.0
産褥熱									1 0 ₁	1	0
総例数	8	4	4	2	12	1	2	2	16	51	80.8
有効例数	7	2	3	2	11	0	2	1	10		
(有効率*%)	(87.5)	(50.0)	(75.0)	(100.0)	(100.0)	(0)	(100.0)	(100.0)	(71.4)		

*有効率 = $\frac{\text{著効例数} + \text{有効例数} + \text{稍効例数}}{\text{効果判定例数}} \times 100$
(不明例を除く)

g, 点滴静注では1回量 1.0~2.0g で, 1日量 2.0~4.0g であった。これらのうち大部分の症例(43例, 84.3%)では1回量 0.5g または 1.0g を1日1~8回筋注した。総使用量では, 29日間, 145g が最高であった(表9)。

使用量と奏効率をみると, 総合的には, 1回使用量 400mg から 4g まで, 効果に余り差異を示さない。むしろ大量使用例に奏効率の低かつたのは, それだけ治療の困難な病状であったことを示している。症状効果でも, 細菌効果でも, ほぼ同様の傾向がみられたが, その意味づけも総合効果のばあいと変らない。

概括すると, SB-PC 治療を行なった51例では, その81.3%に症状がよくなつたが, 細菌効果では75.7%で, これらを組合せて判断すると, 総合的に80.8%の症例で有効であったということになる(表10)。

このような使用法で注意された副作用としては, ただ1例で, 使用後20日目にアレルギー様発疹をみた。また5例の筋注例では, 注射部位にかなりの疼痛を訴え, その中の2例は痛みのために使用を中断した。そのほか, 胃腸障害, 神経障害, 腎障害, 肝障害, 血液障害などにも注意したが, いずれも記録されるほどの障害をみない。

(7) 有効症例の例示

症例 No. 20. 新井某, 31才男, 工場作業中に熱湯釜が落下してきて全身に熱傷をうけた。これが 21. Nov. 1970. 翌々 23. Nov. ショック状態で入院した。顔面, 右上肢, 胸部は第2度, 両下肢, 臀部に2~3度の熱傷, 血圧 80~60 mmHg, 脈拍 120/min., 意識障害あり, チアノーゼを呈した。

大量補液その他の治療でショックは回復したが, 第8病日より 38~39°C の発熱がつづき, 始め CEZ 1.0×2g/day を使用したが奏効せず, 創部に *Pseudomonas aeruginosa* の感染を認めた。そこで SB-PC 1.0×2g/day筋注, つづいて 1.0g/day 局所応用を併用した。SB-PC 開始後26時間ごろから下熱しはじめて, 7日以降平温となり, やがて菌も消失して治癒した。SB-PC 有効例と考えてよいとおもう。

症例 有泉某, 36才男, 胆管癌, 肝腫, 黄疸のため 3. Feb. 1971 入院。肝空腸吻合, 黄疸は軽快したが, 32日目から 38.0~39.0°C の発熱, SER, AB-PC などを使用した効なく, SB-PC 3g ずつ2回静注を行なう。4日後より下熱し, 奏効した例である。

追加発言 眼感染症

三国政吉・大石正夫
新潟大学眼科

眼感染症の主な起炎菌に対する SB-PC の抗菌力を検査すると, グラム陽性菌をはじめ緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に至る広い抗菌スペクトルが示された。

次に本剤を眼軟膏として局所投与する際の予備実験として, 濾紙を用いる寒天平板拡散法により軟膏としての抗菌力を検討した。それによれば SB-PC の4%濃度の軟膏の示す発育阻止帯が, 既剤の GM, CB-PC, コリマイシン T, テラマイシン眼軟膏の阻止帯に類似するかまたは優つているので, 本剤眼軟膏は4%が適当と考えられた。

本剤の眼内移行については白色成熟家兔眼を用いて検討した。

1%水溶液5分毎5回点眼では前眼部組織のみに移行を認めた。

5mg 1回球結膜下注射によれば, 前眼部, 眼球内部組織ともかなり高濃度に移行した。

50mg/kg 1回筋注後では前眼部, 眼球内部とも移行を証明したが, 結膜下注射時に劣る成績であった。

以上のことから眼感染症に SB-PC を投与するには, 全身投与に局所投与を併用するほうが有利と考える。

臨床症例は, プ菌性の外麦粒腫, 内麦粒腫, 急性涙囊炎, 緑膿菌を検出した涙小管膿漏, 眼瞼膿瘍, 眼窩膿瘍, 角膜潰瘍, 全眼球炎など全20例である。これらに対して SB-PC 1回1g, 1日1~2回筋注ならびに4% SB-PC 眼軟膏を併用して, 著効3, 有効12, やや効3, 無効2の成績を得た。

副作用として10例に注射痛を訴えたが, 投与を中断するほどではなかつた。その他アレルギー反応等の重篤なものは1例もみられなかつた。

以上の成績から, SB-PC は眼感染症, とくに緑膿菌性感染症に期待してよい薬剤と考えられた。

追加発言 耳鼻・咽頭感染症

三 辺 武右衛門
関東通信病院耳鼻科

抗 菌 力

SB-PC の *Staph. aureus* 34株に対する MIC は 0.78~12.5 mcg/ml の間にあり, そのピークは 3.12 mcg/ml にあつた。また *E. coli* 32株に対する MIC は 1.5~25 mcg/ml の間にあり, そのピークは 3.12 mcg/ml にあつた。

SB-PC 500 mg 筋注後の血清について *Staph. aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用をみると、血清は 10 倍に稀釈し、209 P 菌は 10^6 に相当するものを用いた。投与後 30 分、1、3 時間の血清では部分的発育阻止が認められ、6 時間でその作用の消失が見られた。増殖曲線の立上りの部分では 1 時期に曲線の低下が見られ、殺菌作用が認められた。

臨床成績

耳鼻咽喉科感染症 45 例の SB-PC による治療成績は次のようであった。

投与法は小児においては多くは 1 日量 250~1,000 mg を 1~3 回に分け、成人においては 1,000~2,000 mg を 1~3 回に分け筋注を行なった。治療効果の判定は 5 日間の投与で治癒したものを著効、治癒に 6 日間以上要したものを軽快したものを有効として判定した。

化膿性中耳炎 19 例のうち、急性症 17 例、慢性症 2 例で、その治療成績は著効 12 例、有効 3 例、無効 4 例であった。

耳癰 4 例、鼻癰 5 例、耳介丹毒 1 例の計 10 例では著効 9 例、有効 1 例の成績で、副鼻腔炎の 4 例では著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例であった。扁桃炎の 5 例では全例に著効を収め、扁桃周囲炎の 2 例、扁桃周囲膿瘍および喉頭蓋蜂窩織炎の 5 例では著効 2 例、有効 3 例の成績であった。

副作用

1 日 1,500 mg、5 回目の筋注 3 時間後に発熱をみたので、使用を中止した 1 例があつた。また他の 1 例では帰宅後気分が悪いというのでその後の使用を中止した。その他には発疹、ショックなどの症状はみられなかつた。

以上 45 例の治療成績を要約すると、著効 29 例 (64.4%)、有効 10 例 (22.2%)、無効 6 例 (13.3%) で、有効率は 86.7% であつた。

副作用

名 出 頼 男

慶応大学泌尿器科

明らかな副作用と副作用の僅かな疑いあるものまでを一括すると、発生率は 15 件 13 例 (3.36 および 2.92%) となる。

まず腎機能に関連する parameter の値に変化の見られたものは 2 例であるが、その中 1 例は疑いの域を出ていない。肝機能関係の parameter では 4 例に、GOT, GPT, alkaline phosphatase LDH の上昇が見られたが、内 1 例は輸血歴あり疑いの域を出ない。Hypersensitivity によるショック症例は見られないが、好酸球増多、発疹が各 1 例見られた。発熱も 1 例に見られた。軽い胃

腸障害が 2 例、大量長期点滴使用例における血栓静脈炎が 1 例、顔面蒼白が 1 例に認められた。

Carbenicillin において問題になつた、注射部位疼痛は、本剤でも認められ、グルコン酸カルシウムで溶解し筋注することになつているが、普通の筋注薬剤の場合に比し、より痛みを強く感じているものが、約 60% という結果が出ている。

一般演題

1) 測定条件の基準化による抗生物質体内濃度の比較検討 (その 7)

青河 寛次・加村 弘幸

神戸中央病院産婦人科

山路 邦彦・杉山 陽子

近畿母児感染症センター

測定条件、ことに Host 側因子の基準化による抗生物質体内濃度の比較検討に関する試みの中、前報にひきつづき抗 G·N·B 物質である CEG·CEX·AMP·TP·NA の臨床常用量を経口投与したさいの成績を報告する。実験方法は、前報どおりであり、被検者 6 例の体液内抗菌力を中心に述べる。

a) 血中抗菌力

CEX·AMP 投与時の血中抗菌力を、MIC 0.1 mcg/ml の *Streptococcus haemolyticus* を用いた血清希釈倍数により測定した。すなわち、CEX 250, 500 mg 内服時の血清静菌力は、1 時間後に急速な上昇をみとめ $\times 64$, $\times 128$ であり、2 時間後 $\times 32$, $\times 64$ であるが、4 時間後は $\times 4$, $\times 8$ と低下し、6 時間後 $\times 2$, $\times 8 \sim 4$ である。いつぼう、AMP 同量投与時には、1 時間後 $\times 8$, $\times 16$, 2 時間後 $\times 16$, $\times 32$ であり、4 時間後も $\times 8$, $\times 16 \sim 8$ を維持し、6 時間後 $\times 2$, $\times 2$ である。

そして、CEX, AMP の両剤ともに、血清静菌力と血清殺菌力とは接近した値をえた。

この血中抗菌力は、重層法による血中濃度とよく平行した推移をみとめた。

b) 尿中抗菌力

CEG·CEX·AMP·TP·NA 投与後の尿中抗菌力を、尿希釈倍数により測定した。

まず、尿中抗菌力を各抗生剤に対し MIC 6.25 mcg/ml の *E. coli* を用い測定すると、その Static activity は CEX > AMP > TP > CEG > NA の順になるが、しかし、その Cidal activity は合成 Cephalosporin C と合成 Penicillin にくらべ、TP·NA ではかなり著しい差を呈した。

通常の測定法によるその尿中濃度は、この尿中抗菌力