

化学療法剤の投与法に関する実験的解析 I

緑膿菌に対する Sulbenicillin の効果

岩日朋幸・中沢昭三

京都薬科大学微生物学教室

(昭和 52 年 10 月 15 日受付)

緒 言

化学療法において使用薬剤の投与法に関する問題は治療効果を左右する重要な要因の 1 つである。この点において Penicillin G (以下 PCG と略す) が実用化されて間もなく、H. EAGLE¹⁻⁷⁾によってなされた一連の研究は抗菌剤の投与法に関する 1 つの実験的解析を試みたものとして高く評価されるべきものであろう。すなわち、これらの研究において PCG の β -溶血性連鎖球菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌感染症に対する治療効果は、感染病巣部位における薬剤の有効濃度の総維持時間によって左右されること、またその効果の発現には PCG の感染菌に対する直接殺菌作用だけでなく、それ以外の宿主側の何らかの要因もまた重要な役割を演じていることなどが示唆された。

しかしながら、その後開発された各種抗生物質を含む多くの抗菌剤は、いわゆる *in vitro* における抗菌作用機序についてはかなり詳細に研究されてきたにもかかわらず、その薬剤が実際の臨床の場において使用されるに際しては、必ずしも *in vitro* で得られた知見が十分に考慮されているとはいえない現状であり、そのため、使用薬剤の特性が最大限に生かされていない場合も少なからずあると思われる。とくに近年、細菌感染症の分野で問題視されているグラム陰性桿菌感染症を対象に化学療法を行なう場合には、一般にこれらの感染菌に対する使用薬剤の抗菌力がグラム陽性菌に対するそれ程には強くないため、やむなく大量使用を迫られている現状であり、薬剤の投与法に関する問題は 1 つの重要な検討課題になりつつある^{8,9)}。

このような実情に鑑み、著者らは各種抗菌剤、とくにグラム陰性桿菌感染症を対象に開発された抗菌剤を使用する際、その抗菌作用の面から眺めたとき、その薬剤の最も効果的な投与法は如何にあるべきかという問題について実験的解析を試みつつある。今回、グラム陰性桿菌、とくに緑膿菌感染症を対象に開発された合成ペニリン Sulbenicillin (以下 SBPC と略す) を本感染症に対して使用する際の適切な投与法を考察するために必要と思われる 2, 3 の基礎的検討を行なったので、こ

こに報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用菌株

臨床材料由来の 83 株の緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* から SBPC に対する感受性が平均的であり、マウスに対する毒力が比較的強い株として E-2 株を選択した。日本化学療法学会標準法に準じて測定したときの、本菌株に対する SBPC の最小発育阻止濃度 (MIC) は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、マウスに 2% Gastric Mucin (NBC) 添加腹腔内接種したときの本菌株の LD_{50} は 10^4 cells/mouse 以下であった。

2. 使用薬剤

SBPC はすべて武田薬品工業 (株) 製の静注用製剤を用いた。

3. 使用動物

dd-Y 系雄性マウス、生後 4 週令、16~18g を用いた。

4. *In vitro* における抗菌作用および薬剤不活化後の生残菌の再増殖性に関する実験

2/3 濃度 Tryptosoya broth (Nissan), 37°C, 1 夜培養菌液を新鮮同培地に 1:10~10,000 の割合に加え、37°C, 2 時間振盪培養後、いろいろな濃度の SBPC を添加し培養を続けた。以後、経時的に試料を採取し混濁培養法を用いて 10 倍希釈系列により生菌数を測定した。SBPC の不活化は市販の Penicillinase (Schwartz/Mann, 10,000,000 kinetic U/mg) 溶液を SBPC 含有培地 10 ml に 0.1 ml の割合で添加することによって。本条件下では少なくとも 5,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の SBPC は 2~3 分以内にほぼ完全に不活化された。

5. マウスの実験的緑膿菌感染症に対する治療効果

2/3 濃度 Tryptosoya broth (Nissan), 37°C, 1 夜静置培養菌液を新鮮同培地に 1:20 の割合に加え、37°C, 2 時間振盪培養し、対数増殖期菌液 ($3\sim4\times10^8$ cells/ml) を調製した。本菌液を約 $10^8\sim10^4$ cells/ml になるように同培地で希釈し、4% Gastric Mucin (NBC) と等量混合後、本混合液をマウス当り 0.5 ml ずつ腹腔内接種した。菌接種 2 時間後から、1 群 10 匹のマウスを

各種投与スケジュールによって皮下治療した。治療用 SBPC 溶液は静注用製剤を滅菌蒸留水に溶かしたものを、1 回の注射容量はすべて 0.2 ml/mouse とした。そして 7 日間経過後の生残率を求め LITCHFIELD-WILCOXON 法¹⁰⁾により ED₅₀ 値を算出した。

6. 血漿および腹水中薬剤濃度の測定

上記と同様の方法により感染マウスに SBPC の各種濃度溶液を皮下投与し、5 分～3 時間経過後、1 群 3 匹のマウスから血漿および腹水を採取した。血漿は腋動脈を切断後、少量のヘパリンで濡らしたパスツールピペットを用いて採取した血液を 3,000 r. p. m. 10 分遠心分離することによって調製した。腹水は血液採取後のマウスを開腹し、直接ペーパーディスクに滲ませることによって採取した。これらの検体中の SBPC 濃度は *Bacillus subtilis* PCI 219 を試験菌とする薄層ペーパーディスク法によって測定した。

7. 腹腔および血液内生菌数の測定

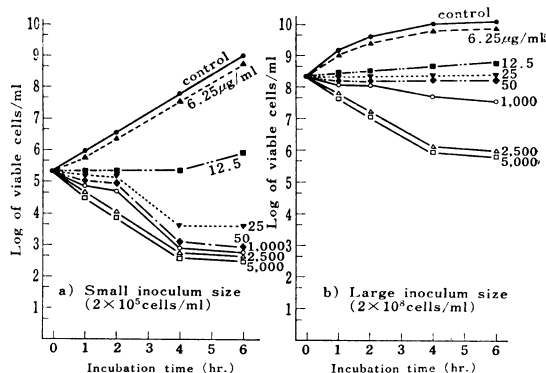
感染マウスから経時的に腹水洗浄液および血液を採取し、混釈培養法を用いて 10 倍希釈系列により生菌数を測定した。腹水洗浄液は上記と同様の方法により血液を採取した後、マウス当り 2.5 ml の M/15 KH₂PO₄-Na₂HPO₄ 緩衝液 (pH 7.2) を腹腔内接種し 2～3 回マッサージ後本接種液を回収することによって採取した。

実験結果

1. *In vitro* における SBPC の緑膿菌に対する抗菌作用

SBPC の緑膿菌に対する抗菌作用型式を薬剤作用時の菌量が 2×10^5 cells/ml (小) の場合と 2×10^8 cells/ml (大) の場合について検討した。その結果、Fig. 1(a) に示すように、薬剤作用時の菌量が小さい場合には、日本化学療法学会標準法に準じて測定したときの MIC 値 ($50 \mu\text{g/ml}$) の 1/2～1 倍濃度を作用させると 2 時間目あたりから殺菌的作用が認められはじめ 4 時間後には接種菌の 99～99.9% が殺菌された。薬剤濃度を $1,000 \mu\text{g/ml}$ まで上げても殺菌作用の発現時間、殺菌率共ほとんど変わらなかった。さらに $2,500$, $5,000 \mu\text{g/ml}$ に上げると作用 1 時間後から殺菌的作用が認められはじめたが、4 時間以降の菌数の減少の程度は 25 ～ $1,000 \mu\text{g/ml}$ 作用時のそれとほとんど変わらなかった。一方、薬剤作用時の菌量が大きい場合には、Fig. 1(b) に示すように 25 ～ $1,000 \mu\text{g/ml}$ を作用させると、いわゆる静菌的作用が認められるにすぎず、 $2,500$, $5,000 \mu\text{g/ml}$ もの高濃度を作用させたときはじめて殺菌的作用が認められた。これらの結果から、SBPC の緑膿菌に対する殺菌作用の程度は、薬剤作用時の菌量によって著しく異なることが示唆された。

Fig. 1 Bactericidal action of SBPC against *P. aeruginosa* E2



そこで、薬剤作用時の菌量と殺菌効果の発現の度合について検討を加えた。すなわち、薬剤作用時の菌量をいろいろ変え SBPC $2,500 \mu\text{g/ml}$ および $100 \mu\text{g/ml}$ を 1, 2, 4 時間作用後の菌数の変化を調べた (Fig. 2)。SBPC $2,500 \mu\text{g/ml}$ 作用時には、菌量が小さくなるにつれて若干殺菌率が大きくなったけれどもそれほど大きな変動はみられなかった。一方、 $100 \mu\text{g/ml}$ 作用時には、 1.5×10^8 cells/ml においては静菌的作用が認められるにすぎなかったが、 1.5×10^7 cells/ml 以下においては 2 時間目あたりから殺菌的作用が認められはじめた。そして 10^6 cells/ml 以下においては、殺菌作用の発現時間、殺菌率

Fig. 2 Effect of cell population on extent of bactericidal action of SBPC against *P. aeruginosa* E2

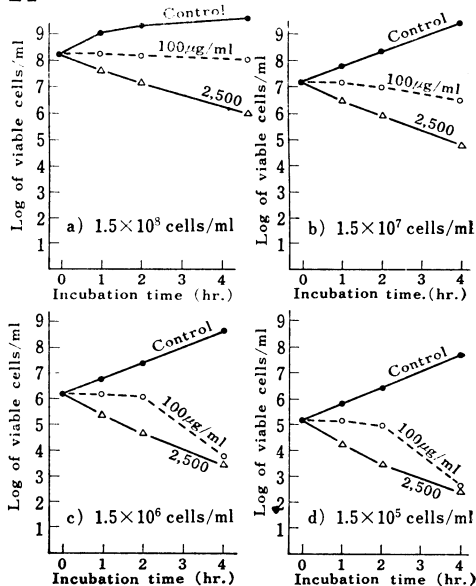
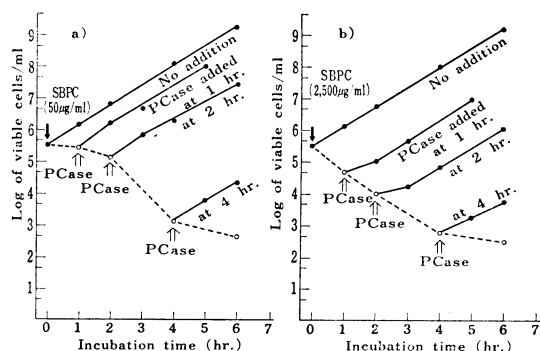


Fig.3 Behavior *in vitro* of *P. aeruginosa* E2 previously exposed to SBPC

共ほとんど変らなかった。

2. 生残菌の *in vitro* における再増殖性

SBPC の緑膿菌に対する殺菌作用の程度は、薬剤作用時の菌量、薬剤濃度、薬剤作用時間等によって異なったけれども、いずれにしる薬剤作用時の菌量が 10^4 cells/ml 以上ならば、 $1/2 \sim 100$ MIC 相当 ($25 \sim 5,000 \mu\text{g/ml}$) の SBPC を 4～6 時間作用し続けても、まだコロニー形成

能を充分保持した cells が生残していた。そこで、これらの生残菌の再増殖性について検討した。すなわち、SBPC 50, 2, 500 $\mu\text{g/ml}$ を 1, 2, 4 時間作用後、Penicillinase を加え培地中の SBPC を不活化したときの生菌数を経時的に調べた。その結果、Fig.3 に示すように薬剤濃度の大小にかかわらず、少なくとも 1, 2, 4 時間作用後生残している cells は SBPC を不活化すると正常菌とほぼ変らない速度で再増殖することが明らかになった。

3. マウスの実験的緑膿菌感染症に対する SBPC の治療効果

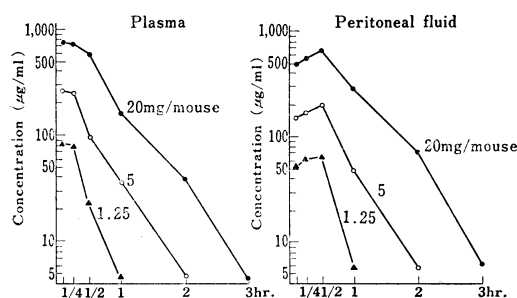
次いで、マウスの実験的緑膿菌感染症に対する SBPC の治療効果を投与回数、投与間隔を種々組合せて比較検討した (Table 1)。治療はすべて感染 2 時間後に 1 回目を投与し、順次一定時間経過後 2～8 回目を投与した。注射当りの投与量は 80, 20, 5, 1.25, 0.31 mg/mouse とし 7 日間経過後の生残率を求め、注射当りの ED_{50} 値を算出した。そして、この値に投与回数 を 乗じ total ED_{50} 値を求めた。 ED_{50} 値の絶対値は、例えば 1 回投与の場合 10 mg/mouse, 32 mg/mouse あるときには 80

Table 1 Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of SBPC in an infection with *P. aeruginosa* E2 in mice

Interval between injection (hr.)	$\text{ED}_{50}/\text{injection}$ (total ED_{50}) mg/mouse						
	1 inject.	2 inject.	3 inject.	4 inject.	5 inject.	6 inject.	8 inject.
	①10.0 (10.0) ②32.0 (32.0) ③>80 (>80)	—	—	—	—	—	—
1	—	①3.1 (6.2) ②8.0 (16.0)	①1.5 (4.5) ②4.0 (12.0)	①0.80 (3.2) ②2.0 (8.0) ③2.6 (10.4)	—	①0.36 (2.2) ②1.0 (6.0) ③1.6 (9.6)	③0.63 (5.1)
2	—	①3.4 (6.8)	②4.2 (12.6)	②2.5 (10.0) ③3.5 (14.0)	—	②11.5 (6.9)	②1.15 (9.2)
3	—	①4.4 (8.8) ③6.6 (13.2)	①1.8 (5.4) ②5.8 (17.4)	①2.0 (8.0) ②2.5 (10.0)	②1.8 (9.0)	①5.6 (33.6)	—
4	—	①4.2 (8.4)	③6.0 (18.0)	—	—	—	—
5	—	①4.4 (8.8)	①3.6 (10.8) ②6.2 (18.6)	—	①4.6 (27.6)	—	—

Challenge dose : ① 5.0×10^2 CFU/mouse with 2% mucin (500 LD_{50})
 ② 2.8×10^3 " (2,400 LD_{50})
 ③ 1.5×10^4 " (>15,000 LD_{50})

Fig. 4 Concentration of SBPC in plasma and peritoneal fluid after subcutaneous injection in mice



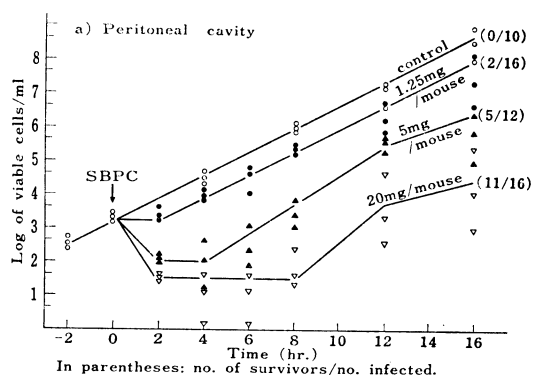
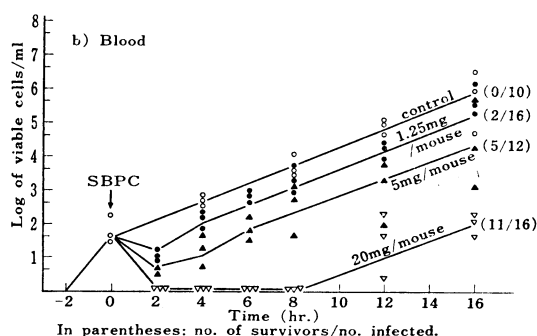
mg/mouse 以上と用いた感染菌量によって大きく変動したが、いずれにしても治療時間を感染後 10~12 時間以内とすると、投与回数をふやすほど、例えば 1 回投与の ED_{50} 値が 80mg/mouse 以上の場合、4, 6, 8 回と投与回数をふやすと 2.6, 1.6, 0.63mg/mouse と注射当りの ED_{50} 値はもちろんのこと、total ED_{50} 値も 10.4, 9.6, 5.1 mg/mouse と著しく減少した。一方、投与間隔に関しては、例えば 2 回投与の場合、間隔を 1, 2, 3, 4, 5 時間としても、注射当りの ED_{50} 値は 3.1, 3.4, 4.4, 4.2, 4.4 mg/mouse と間隔が長くなればなるほど、若干大きくなる傾向がみられたもののさほど大きな変動はみられなかった。

4. 血漿および腹水中 SBPC 濃度

Fig. 4 は上記感染治療実験時に用いたと同量の SBPC、すなわち 20, 5, 1.25 mg/mouse を 1 回皮下投与したときの血漿および腹水中の SBPC 濃度の推移を示している。これらの量を投与したときの最高血漿中濃度は、各 700~800, 200~300 および 70~80 μ g/ml であった。また *in vitro* で抗菌作用が認められる最小濃度、すなわち 10~20 μ g/ml 以上の濃度が維持されている時間は各々、約 2 時間 30 分、1 時間強、および 30 分位であった。腹水中の SBPC 濃度の推移は血漿中のそれよりも時間的に若干遅れがみられたものの、パターンそのものは両者極めて類似していた。

5. 腹腔および血液内における感染菌の消長

In vivo における SBPC の緑膿菌に対する抗菌作用をより詳細に理解するために、上記感染治療実験時の腹腔および血液内における感染菌の消長を調べた。Fig. 5(a) は感染マウスを 20, 5, 1.25 mg/mouse の SBPC でそれぞれ 1 回皮下治療したときの腹腔内における感染菌の消長を示している。1.25 mg/mouse を 1 回皮下投与したときの最高血漿中濃度は、たかだか 70~80 μ g/ml であり、*in vitro* で抗菌作用が認められる最小濃度 10~20 μ g/ml が維持されている時間は、せいぜい 30 分前後であった

Fig. 5(a) Bactericidal activity of SBPC after subcutaneous administration to mice infected with *P. aeruginosa* E2Fig. 5(b) Bactericidal activity of SBPC after subcutaneous administration to mice infected with *P. aeruginosa* E2

が、感染菌の増殖は 2 時間後にも抑制されていた。さらに、5 mg/mouse あるいは 20 mg/mouse を投与したときの最高血漿中濃度は、いずれにしても 1,000 μ g/ml 以下であったにもかかわらず、*in vitro* の場合とは異なり、2 時間後にも明らかに菌数の減少が認められた。そして 2~3 時間後には、薬剤がほとんど完全に血中および腹水から消失していると思われるのに、感染菌の増殖はその後数時間抑制されていた。この薬剤消失後感染菌の再増殖が抑制されている時間は、投与量に比例していた。Fig. 5(b) は本実験時の血中における感染菌の消長を示している。いずれの場合にも、血中の菌数はおおむね腹腔内菌数の 1/10~1/100 であり、菌数の消長のパターンは腹腔内のそれと極めて良く似ていた。

次に、投与量による感染菌数の消長のパターンの違いは、体液中の薬剤濃度の高さの違いによるのか、あるい

Fig.6(a) Bactericidal activity of SBPC after subcutaneous administration to mice infected with *P. aeruginosa* E2

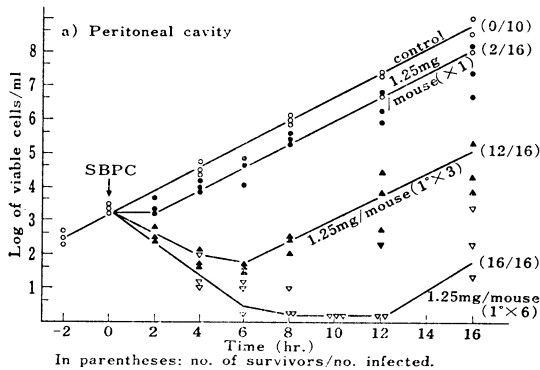
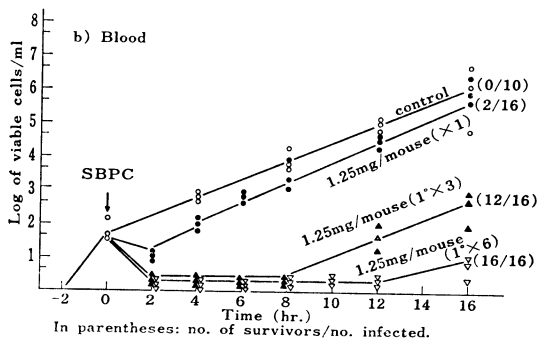


Fig.6(b) Bactericidal activity of SBPC after subcutaneous administration to mice infected with *P. aeruginosa* E2



は有効濃度以上が維持されている時間の違いによるのかを知るための1つの試みとして、1.25 mg/mouse を1回、1時間間隔で3回、および1時間間隔で6回投与したときの感染菌数の消長を比較検討した。その結果、回数をふやすほど殺菌効果は大きく、かつ感染菌の再増殖が抑制されている時間も長くなることが明らかになった (Fig. 6)。また一方、総投与量を 7.5 mg/mouse とし本量を1回投与、1.25 mg/mouse を1時間間隔で6回連続投与、および1時間間隔で3回連続投与後5時間間隔をおき再度1時間間隔で3回連続投与の間歇投与時の菌数の動きを比較したのが Fig. 7 である。先の実験成績から予想されるように、1回投与よりも6回分割投与のほうがはるかに大きな殺菌効果ならびにはるかに長い感染菌の再増殖抑制が認められた。また連続投与群と間歇投与群では、前者のほうが若干強い効果を示した。

考 察

化学療法における使用薬剤の投与法は、当然のことな

Fig.7(a) Bactericidal activity of SBPC after subcutaneous administration to mice infected with *P. aeruginosa* E2

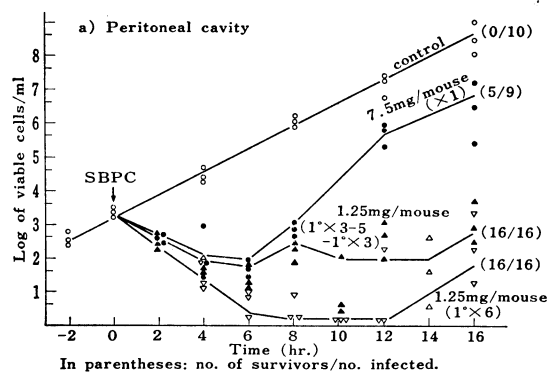
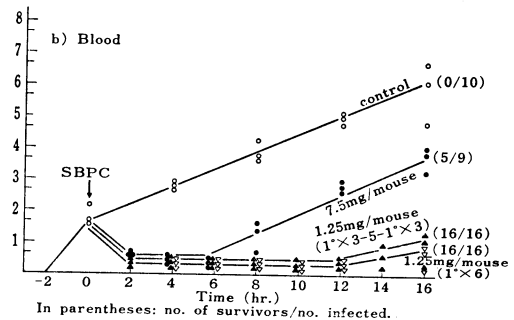


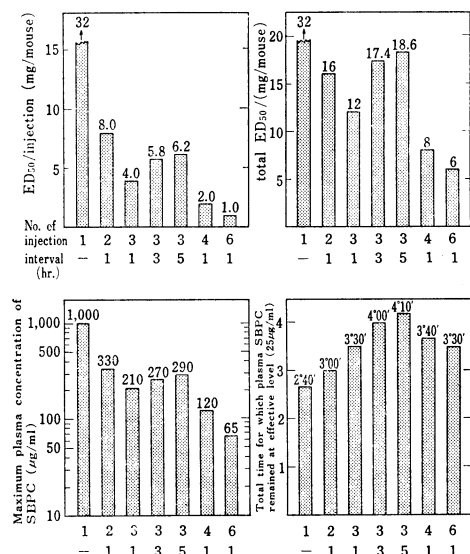
Fig.7(b) Bactericidal activity of SBPC after subcutaneous administration to mice infected with *P. aeruginosa* E2



がら、本療法の原則にもとずき、Host-Parasite-Drug Relationshipを考慮しつつ決定されねばならない。この点において、化学療法剤の最大の特性はその抗菌作用にあるので、まず使用薬剤の病原菌に対する抗菌作用について充分理解する必要がある。そこで、今回はとくにこの点について検討を加えた。

SBPC の緑膿菌に対する *in vitro* の抗菌作用型式は、薬剤作用時の菌量が 10^7 cells/ml 以上の場合とそれ以下の場合では著しく異なったが、実際臨床の場合において問題になると思われる 10^7 cells/ml 以下の場合には、 $1/2 \sim 1$ MIC (25~50 μ g/ml) 以上の濃度において殺菌的に作用した。しかし、さらに薬剤濃度を 20 MIC (1,000 μ g/ml) まで上げてても殺菌作用の発現時間、殺菌率共ほとんど変らなかった。すなわち、作用濃度に関する殺菌効果の頭打ち現象がみられた。また、これらの濃度の SBPC を 1~4 時間作用後、培地中の SBPC を不活化すると、いずれの場合にも何に蜂須賀ら¹¹⁾および中沢ら¹²⁾

Fig. 8 Relationship between therapeutic efficacy of SBPC and its plasma concentration



が映画撮影によって指摘したように、それまで分裂増殖を阻止されつつも生き残っていた菌は極めて速やかに正常菌とほぼ変らない速度で再分裂増殖した。すなわち、*in vitro* においては SBPC が抗菌作用を示すためには有効濃度以上の SBPC と接触しつづけていることが必須条件であった。これらの結果から、SBPC の緑膿菌に対する抗菌作用は有効濃度以上であれば薬剤濃度を高くするよりも薬剤作用時間を長くするほうがはるかに効果的であることが示唆された。同様の傾向は、他の β -lactam 系薬剤を大腸菌に作用させた場合にも認められることが報告されている^{13,14)}。

この *in vitro* の成績は *in vivo* においても忠実に反映されているように思われる。すなわち、マウスの実験的緑膿菌感染症に対する SBPC の治療効果に及ぼす投与スケジュールの影響を調べたところ、治療時間を10~12時間以内とした場合、投与回数をふやすほど注射当りの投与量はもちろんのこと、総投与量も少なくてよいということ、また投与回数が同じであるならば、投与間隔の長短は余り大きな影響を及ぼさないことなどが明らかになった。これらの結果は、EAGLE らの β -溶血性連鎖球菌、肺炎球菌に対する PCG の効果^{5,7)}あるいは BAN らの大腸菌に対する各種 β -lactam 系薬剤の効果¹⁴⁾に関する報告と類似するものであり、SBPC の治療効果を左右する大きな要因は有効濃度以上が維持されている総時間であるということを示しているものと思われる。この点について、SBPC の血漿中濃度との関係において、さらに考察を試みたのが Fig. 8 である。すなわち、本図から同一治療効果を得るのに必要な最高血漿中濃度は、投与

スケジュールによって約 1,000 μ g/ml から 65 μ g/ml と大きく変動するのに対して、一定の血漿中濃度 (25 μ g/ml) を維持している総時間は2時間 40分から4時間 10分と比較的変動していないことが知られよう。さらに本図は最高血漿中濃度が 65 μ g/ml の場合でも充分時間作用するならば有効であることを示している。この 65 μ g/ml は *in vitro* の MIC 値 50 μ g/ml とほぼ一致するものであり、さらに投与回数をふやしたときには最高血漿中濃度 65 μ g/ml を得るに必要な投与量 1.0 mg/mouse よりも小さい投与量 0.63 μ g/ml でも治療可能であったこと (Table 1) を考慮すると、EAGLE ら⁹⁾の報告におけると同様に、*in vivo* における SBPC の最小有効濃度は本質的には *in vitro* のそれとほぼ同じであるように思われる。

さらに、*in vivo* における SBPC の抗菌作用をより詳細に理解するために、感染治療実験時の腹腔および血液内における感染菌を調べた。その結果、*in vivo* においては薬剤濃度の生体内推移および *in vitro* での抗菌作用から推測されるよりも強い殺菌効果が認められ、かつ薬剤が血中あるいは腹水中から消失後も感染菌が再増殖するまでに数時間の lag が認められ、しかもこの lag の長さは感染菌が有効濃度以上にさらされた時間に比例して長くなることが明らかになった。これらの結果は、SBPC 治療の際の投与間隔に関して1つの重要な示唆を与えると同時に、EAGLE ら⁹⁾が指摘しているように、抗菌剤の治療効果の発現には薬剤の直接作用だけでなく、それ以外の宿主側の何らかの要因もまた重要な役割を演じていることを示しているものと思われる。

以上述べてきたように、SBPC の緑膿菌に対する抗菌作用を左右する主要因は、有効濃度の総維持時間であることが明らかである。従って、SBPC の特性を臨床の場において最大限に生かすためには、この点に留意した投与法がとられるべきであろう。すなわち、一定使用量を1回大量投与し、一過性の高い体液内濃度を得るよりも、例えば頻回分割あるいは点滴静注投与によって最小必要濃度を出来るだけ長時間持続させるような投与法をとるほうが、はるかに良好な治療効果が期待出来るものと推察される。

結 論

グラム陰性桿菌、とくに緑膿菌感染症を対象に SBPC を使用する際の適切な投与法を考察するための一助として、*in vitro* および *in vivo* における SBPC の抗緑膿菌作用について検討した。その結果、次のような点が明らかになった。

1) *In vitro* において薬剤作用時の菌数が 10^7 cells/ml 以下のとき 1/2~1 MIC (25~50 μ g/ml) の SBPC

を作用させると殺菌的に作用した。さらに薬剤濃度を 20 MIC (1,000 $\mu\text{g/ml}$) まで上げて、殺菌作用の発現時間、殺菌率共ほとんど変らなかった。すなわち、作用濃度に関する殺菌効果の頭打ち現象がみられた。また、1~20 MIC (50~1,000 $\mu\text{g/ml}$) の SBPC を 1~4 時間作用後、培地中の SBPC を不活化すると、それまで分裂増殖を阻止されつつも生残していた菌が、極めて速やかに正常菌とほぼ変わらない速度で再分裂増殖した。

2) マウスの実験的緑膿菌感染症を治療するに必要な SBPC の総投与量は、投与スケジュールによって著しく変動した。すなわち、投与回数をふやすほど注射当りの投与量はもちろんのこと総投与量も著しく減少した。また投与回数が同じであるならば、投与間隔の長短はそれほど大きな影響を及ぼさなかった。

3) *In vivo* における SBPC の最小有効濃度は *in vitro* のそれとほぼ同じであるように思われた。また有効濃度以上の高濃度を与えても殺菌率はほとんど変らなかった。

4) *In vivo* においては、薬剤濃度の生体内推移および *in vitro* における抗菌作用から推測されるよりも強い殺菌効果が認められ、かつ薬剤が生体から消失後も感染菌が再増殖するまでに数時間の lag が認められた。そしてこの lag の長さは感染菌が有効濃度以上にさらされた時間に比例していた。

5) これらの結果から、SBPC の治療効果を左右する大きな要因は有効濃度の総維持時間であり、有効濃度は必ずしも連続する必要はないということ、また治療効果の発現には薬剤の直接作用だけでなく、それ以外の宿主側の何らかの要因もまた重要な役割を演じているらしいことが示唆された。

文 献

- 1) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The rate of bactericidal action of penicillin *in vitro* as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. J. Exp. Med. 88: 99~131, 1948
- 2) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The serum concentration of penicillin in mice, rabbits, and men after its intramuscular injection in aqueous solution. J. Bact. 57: 119~126, 1949
- 3) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J. Bact. 58: 475~490, 1949
- 4) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The effective concentrations of penicillin *in vitro* and *in vivo* for *Streptococci*, *Pneumococci*, and *Treponema pallidum*. J. Bact. 59: 625~643, 1950
- 5) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. Am. J. Med. 9: 280~299, 1950
- 6) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The bactericidal action of penicillin *in vivo*. The participation of the host and the slow recovery of the surviving organisms. Ann. Intern. Med. 33: 544~571, 1950
- 7) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & M. LEVY: "Continuous" vs "Discontinuous" therapy with penicillin. The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. New Engl. J. Med. 248: 481~488, 1953
- 8) 真下啓明: 抗生剤大量投与の適応と限界。ファルマシア 10: 271~273, 1974
- 9) 上田泰, ら: 特集, 抗生剤大量療法の適応と限界。最新医学 29: 815~909, 1974
- 10) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99~113, 1949
- 11) 蜂須賀養悦, 斎藤四郎, 鶴見鼎, 田中義, 中野健一郎, 川瀬泰弘, 柄久保邦夫: 映画撮影による緑膿菌のフィラメント型細胞に関する研究。日本細菌学雑誌 28: 339~342, 1973
- 12) 中沢昭三: 抗菌化学療法の作用機序。第 19 回日本医学会総会, 京都, 1975
- 13) 尾崎守, 西村欣也, 小林功二, 青葉誠二, 木村美司, 中村光男, 小林譲二, 板倉隆志, 加藤博: 注射用 Cephalosporin C 系抗生剤の殺菌効果について, 第 1 報。Chemotherapy 23: 3179~3191, 1975
- 14) BAN, Y.; Y. SHIMIZU, Y. KAWADA & T. NISHIURA: Dosage schedule of antimicrobial agents. Chemotherapy vol. 5 (edited by J. D. WILLIAMS & A. M. GEDDES, Plenum Press, New York & London) 271~276, 1976

EXPERIMENTAL STUDIES ON ADMINISTRATION METHOD OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS. I

Effect of Sulbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*

TOMOYUKI IWAHI and SHOZO NAKAZAWA

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

As an aid for seeking an optimal method for dosing a synthetic penicillin, sulbenicillin (SBPC), against infections due to gram-negative rods, especially *Pseudomonas aeruginosa*, both *in vitro* and *in vivo* antibacterial actions of SBPC were examined, and the following points were clarified.

1. SBPC showed bactericidal action at the concentrations from 25 to 50 $\mu\text{g/ml}$ (1/2 to 1 MIC) when inoculum size on addition of SBPC was 10^7 cells/ml or less. An elevation of the SBPC concentration up to as high as 1,000 $\mu\text{g/ml}$ (20 MIC) did not change both the time of onset of the bactericidal action and the bactericidal potency.
2. Minimal effective concentration of SBPC *in vivo* was substantially similar to that *in vitro*.
3. An important factor to decide the therapeutic efficacy of SBPC was the total duration period of the effective concentration. The effective concentration was not necessarily required to be continued.
4. *In vivo* antibactericidal action of SBPC was more effective than that expected from its *in vitro* action and drug concentration-time curve in a living body. There was a time lag of several hours from the disappearance of SBPC in the body to the re-growth of the infectious organism. Duration of the time lag was proportional to the time for which the infectious organism was exposed to the effective concentration of SBPC.