

昭和32年8月1日

973-11

# 長期間ペニシリン連続投与時に於ける血中並びに組織中の該物質濃度の時間的及び量的変化に関する実験的研究

Experimental Studies on Changes in Blood and Tissue Concentration of Penicillin  
from the Time of its Administration continuously for a long Term

東京大学医学部附属病院分院産婦人科教室 (主任 佐々木計助教授)

藤 田 和 彦 Kazuhiko FUJITA

## 内容目次

第1章 緒 論	
第2章 実験材料及び実験方法	
第1節 実験材料	
第2節 実験方法	
第3章 実験成績	
第1節 長期間ペニシリン連続投与時に於ける血中の Anti Penicillin Factor に就いて	
第1項 実験材料並びに実験方法	
第2項 実験成績 (動物実験及び臨床例)	
第3項 小 括	
第2節 長期間ペニシリン連続投与時に於ける血中ペニシリン濃度の変化	
第1項 実験材料並びに実験方法	
第2項 実験成績	
第3項 小 括	
第3節 長期間ペニシリン連続投与時に於ける組織中の Anti Penicillin Factor に就いて	
第1項 実験材料並びに実験方法	
第2項 実験成績	
第3項 小 括	
第4節 長期間ペニシリン連続投与時に於ける血中ペニシリン濃度及び組織ペニシリン濃度の変化	
第1項 実験材料並びに実験方法	
第2項 実験成績	
第3項 小 括	
第5節 大量ペニシリン投与時に於ける組織ペニシリン濃度に就いて	
第1項 実験材料並びに実験方法	
第2項 実験成績	
第3項 小 括	

## 第4章 実験成績の総括

## 第5章 考 按

## 第6章 結 論

## 第1章 緒 論

最近ペニシリンの治療効果が著しく減じて来た事に就いては、菌体の獲得するペニシリン耐性という問題でよく研究され論じられて来た。Abraham 等<sup>1)</sup>は黄色ブドウ球菌に増量するペニシリンを与えて、その抵抗性を増加し、McKee & Houck<sup>2)</sup>はブドウ球菌、肺炎双球菌及び連鎖球菌を発育阻止下量のペニシリン溶液内を60回通過させて、実験的に初めの6000倍の耐性を獲得させた。又 Schmidt & Sesler<sup>3)</sup>は肺炎双球菌を治療下量のペニシリン注射処置廿日鼠を連続的に通過させてその抵抗性を増進させた。Kirby<sup>4)</sup>は天然にペニシリン耐性の葡萄球菌7株を分離した。中沢<sup>5)</sup>は小児から分離した各種球菌のペニシリン感受性を1946年と1952年とで比較して、耐性菌の増加した事を報告している。Spink<sup>6)</sup>、野村<sup>7)</sup>はペニシリン耐性株は毒力低下し病原性が減弱している、そうして耐性の復帰は15代以上を要し全く始めまでは復帰しないと述べている。かくの如くペニシリンに対する耐性の増加に依つてペニシリンの効果の減じて来たことは容易に推察されるが、一方ペニシリンを長期間連続投与した場合、個体側がペニシリンに対して現わす変化に就いては余り研究されていない。従来モルヒネ、亜硫酸、アルコールの如き薬物を長時日に亘つて連用していると次第に薬物に対する抵抗力を増し、その量を増加しなければ所期の作用効果が現われなくなる。之に

関しては体内に於ける破壊能力の増進、或は当該組織の感受性の減退、或は消化管吸収能力の減退、或は血液の薬物吸着能力の増加等の諸説<sup>8) 9)</sup>がある。著者は成熟家兎に長期間ペニシリンを投与した後、再びペニシリンを投与して起す血中ペニシリン濃度及び組織ペニシリン濃度の変化を測定して、以下述べるような実験成績を得たので報告する。

## 第2章 実験材料及び実験方法

### 第1節 実験材料

体重 2200g~2700g の成熟家兎を使用した。

### 第2節 実験方法

ペニシリン濃度定量はカップ法に従った。

#### (1) ス테인レススチールカップ

之は外径 8mm 長さ 1.0cm で一端が極く僅かにくり込んである。アルミニウムカップより誤差が少ないと梅沢<sup>10)</sup>は述べている。

#### (2) ペトリー皿

通常我国で用いられている径 8.5mm のものを使用した。

#### (3) 寒天培地

肉エキス 5.0g, ペプトン 10g, 食塩 5g, 寒天 15g, 蒸溜水 1000cc より成り pH は 6.5~6.6 とする。

#### (4) 標準ペニシリン

常用標準ペニシリンは予防衛生研究所より分譲された 1610/mg の G 結晶を使用し実験毎に原液を調製した。

#### (5) 接種菌

平板培地接種菌は予防衛生研究所より分譲された黄色ブドウ球菌 FDA 209P を用いた。

#### (6) 測定方法

術式は厚生省告示<sup>11)</sup>の記載に従った。ペトリー皿の各々に溶解させた寒天培地 20cc ずつをピペットで分注し、水平に固め、次に寒天斜面からブイオンに植え、37°C に 24 時間培養した黄色ブドウ球菌 FDA 209P のブイオン培地 2cc を 48°C に保つた寒天 100cc に加え、よく混合させたもの 4cc を前記水平に置かれた平板の上でピペットで加え、一様に拡げる。寒天平板の表面にはステインレススチールカップ 4 個を傾斜のある一端を下方に向けて立てる。各可検物について平板 5 枚を使用する。各平板の第 1 のカップに常用標準ペニシリンの 1cc 1 単位の溶液、第 2 のカップにその 4 倍希釈液を、同様に第 3 のカップに可検物を、第 4 のカップに

はその 4 倍希釈液を夫々気泡が出来ないように注意して満たす。これを 37°C に 24 時間培養したのちカップ周囲の黄色ブドウ球菌の発育阻止円の直径を 0.5mm まで正確にはかる。

#### (7) 力価計算

カップ中のペニシリン濃度  $c$  と阻止円の直径  $d$  との間には、 $d = a \log c + \beta$  ( $a, \beta$  は定数) の関係が成立するので、これに従って次の様に計算する。

第1表 力価算出法

平板 1	$U_{H1}$	$U_{L1}$	$S_{H1}$	$S_{L1}$
平板 2	$U_{H2}$	$U_{L2}$	$S_{H2}$	$S_{L2}$
平板 3	$U_{H3}$	$U_{L3}$	$S_{H3}$	$S_{L3}$
平板 4	$U_{H4}$	$U_{L4}$	$S_{H4}$	$S_{L4}$
平板 5	$U_{H5}$	$U_{L5}$	$S_{H5}$	$S_{L5}$
	$\Sigma U_H$	$\Sigma U_L$	$\Sigma S_H$	$\Sigma S_L$

$U_H$  試験品高濃度液の阻止円の直径

$U_L$  試験品低濃度液の阻止円の直径

$S_H$  常用標準ペニシリン高濃度液の阻止円の直径

$S_L$  常用標準ペニシリン低濃度液の阻止円の直径

次の式によつて常用標準ペニシリンの希釈液の濃度 ( $C_s$ ) に対する試験品の希釈液の濃度 ( $C_U$ ) の比すなわち力価  $\theta$  を求める。

$$\log \theta = \frac{(\Sigma U_H + \Sigma U_L) - (\Sigma S_H + \Sigma S_L)}{(\Sigma U_H + \Sigma S_H) - (\Sigma U_L + \Sigma S_L)} \times \log_{10} 4$$

$$\text{但し } \theta = \frac{C_U}{C_s}$$

$\log_{10} 4$  は高濃度液と低濃度液の濃度の比を 4:1 としたため、若し濃度の比を 2:1 としたときは  $\log_{10} 2$  とする。 $\theta$  が 1.5 より大きいか又は 0.5 より小さい場合は、誤差が大きくなるため希釈を更めて試験を行わなければならない。

## 第3章 実験成績

### 第1節 長期間ペニシリン連続投与時に於ける血中の Anti Penicillin Factor に就いて

#### 第1項 実験材料及びに実験方法

体重 2200g~2700g の成熟家兎を使用した。又 1 カ年から 3 カ年間に数千万単位のペニシリンを使用した売淫婦の血液と、ペニシリン未使用の人の血液を使用した。

家兎の血液 4cc を採取し、之を 2cc ずつ滅菌試験管に入れ、それに常用標準ペニシリン 1 単位 2cc, 0.25 単位 2cc を各々に加え恒温槽に 37°C 30 分間入れて直ちに遠心沈澱し、その血清をカップに入れてその阻止帯を測定した。これと毎日水性 G ペニシリン 5 万単位を蒸溜水に溶解し 60 日間合計 300 万単位筋注を続けた家兎の血液 4cc を採取し之を 2cc ずつ滅菌試験管に分け、

昭和32年8月1日

藤 田

975—13

それに常用標準ペニシリン1単位 2cc 0.25単位 2cc を各々に加え恒温槽に 37°C 30分間入れて直ちに遠沈、その血清の阻止帯を測定し両者を比較対照した。

### 第2項 実験成績 (動物実験及び臨床例)

ペニシリン未使用の家兎の阻止帯は、常用標準ペニシリン1単位を加えた方が 21mm~21.5mm, 0.25単位加えたのが 14mm~14.5mm, 又水性 G ペニシリン5万単位を60日間筋注した家兎の阻止帯は、常用標準ペニシリン1単位を加えた方は 21mm~21.5mm, 0.25単位加えたのは 15mm で差異が殆んど認められなかつた。

第2表 ペニシリン未使用の家兎とペニシリン5万単位ずつ60日間筋注した家兎の血液に常用標準ペニシリン1単位, 0.25単位とそれぞれ入れその阻止帯の長さを比較した。

	1.0u/cc	0.25 u/cc
ペニシリン未使用の兎	21mm	14mm
ペニシリン未使用の兎	21.5mm	14.5mm
	1.0u/cc	0.25 u/cc
ペニシリン5万単位ずつ60日間連用した兎	21mm	15mm
ペニシリン5万単位ずつ60日間連用した兎	21.5mm	15mm

ペニシリン未使用の人の血液に常用標準ペニシリン1単位を加えた方の阻止帯は 18mm, 0.25単位を加えた方は 16mm, ペニシリンを長期間連用した人の血液に常用

第3表 ペニシリン未使用の人と1カ年~3カ年ペニシリンを数千万単位連用した人の血液に常用標準ペニシリン1単位, 0.25単位とそれぞれに入れその阻止帯の長さを比較した。

	1.0u/cc	0.25 u/cc
ペニシリン未使用の人	18mm	16mm
ペニシリン未使用の人	18mm	16mm
	1.0u/cc	0.25 u/cc
ペニシリン1カ年~3カ年連用した人	18mm	16mm
ペニシリン1カ年~3カ年連用した人	18mm	16mm

標準ペニシリン1単位加えた方は 18mm, 0.25単位加えた方は 16mm で両者の差は全くなかつた。

### 第3項 小 括

血中に吸収されたペニシリンは血液成分によつて影響を受ける。Rammelkamp & Keeper は赤血球に吸着又は結合するペニシリン量を血中ペニシリン量の約10%と推定した。Chow & McKee<sup>12)</sup> は結晶ペニシリン G が血清アルブミンと結合することを認めたが、血清はペニシリンの抗菌力に対してなんらの影響も及ぼさないと結論した。Bigger<sup>13)</sup> はペニシリンは血清中にあつて 37°C で徐々に非活性となることを認めた。鳥居<sup>14)</sup>、川上<sup>15)</sup>、齋藤も血清の影響で阻止帯が短くなることを認めた。著者はこのような理由で常用標準ペニシリンを食塩水で希釈して対照にすることを避け、ただ両者の阻止帯の長さだけで比較した。兎と人の血液による2つの実験からは、例数も少なかつたが、ペニシリンを長期間連用した方と未使用のものとの間には差異が殆んど認められなかつた。即ちペニシリンの長期間連用に依つて血中に Anti Penicillin Factor の出現は証明し得なかつた。

### 第2節 長期間ペニシリン連続投与時に於ける血中ペニシリン濃度の変化

#### 第1項 実験材料並びに実験方法

体重 2200g~2700g の成熟家兎を使用した。この家兎に水性 G ペニシリン10万単位を 5cc の蒸留水に溶解し、兎の前肢に筋注したる後 15分, 30分, 1時間, 1時30分, 2時間, 2時30分, 3時30分と採血し遠心沈澱して血清を測定した。対照にはペニシリンを投与せざる家兎より採血し、血液 1cc 中に常用標準ペニシリン1単位, 0.25単位の夫々を含む如く調製した。かくして測定した家兎に毎日 2.5cc の蒸留水に溶解した5万単位の水性 G ペニシリンを60日間合計300万単位筋注したる後、再び上記の如く水性 G ペニシリン10単位を 5cc の蒸留水に溶解して筋注したる後 15分, 30分, 1時間, 1時30分, 2時, 2時30分, 3時30分と採血し遠心沈澱して血清を前記と同様にして測定しこの両者を比較対照した。

#### 第2項 実験成績

初めて10万単位筋注した第1例では15分では 3.0u/cc, 30分では 0.66u/cc, 1時間では 0.56u/cc, 1時30分では 0.25u/cc, 2時間では 0.15u/cc, 2時30分では 0.09u/cc, 3時30分では 0.06u/cc と2時30~3時30分でも辛じて測定出来るが、その後60日間連続水性 G ペニシリン5万単位ずつ筋注した同じ兎では15分で 2.5u/cc,

30分で 0.90u/cc, 1時間で 0.16u/cc, 1時30分で 0.09u/cc, 2時間で 0.07u/cc, 2時30分からは測定出来なくなつた。1時30分からすでに辛じて測定出来る程度であつた。第2例では15分 2.6u/cc, 30分 0.72u/cc, 1時間 0.52u/cc, 1時30分 0.21u/cc, 2時間 0.13u/cc, 2時30分 0.09u/cc, 3時30分 0.06u/cc, この兎の60日間5万単位ずつ連用後は15分 2.8u/cc, 30分 0.58u/cc, 1時間 0.19u/cc, 1時30分 0.08u/cc, 2時間 0.06u/cc

で2時30分以後は測定出来なかつた。第3例では15分 2.5u/cc, 30分 0.65u/cc, 1時間 0.48u/cc, 1時30分 0.30u/cc, 2時間 0.12u/cc, 2時30分 0.08u/cc, 3時30分 0.06u/cc, この兎の60日間5万単位ずつ連用後は15分 2.2u/cc, 30分 0.48u/cc, 1時間 0.22u/cc, 1時30分 0.09u/cc で, 第2例, 第3例とも殆んど第1例と同じ傾向を示した。

第4表 初めて10万単位筋注した家兎とその後60日間5万単位ずつ連続筋注した家兎との血中ペニシリン濃度の比較

実験第1例	15分	30分	1時間	1.5時間	2時間	2.5時間	3.5時間
初めて10万単位筋注した家兎	3.0u/cc	0.66	0.56	0.25	0.15	0.09	0.06
その後60日間連続5万単位ずつ筋注した上と同じ家兎	2.5u/cc	0.90	0.16	0.09	0.07	(—)	(—)

  

実験第2例	15分	30分	1時間	1.5時間	2時間	2.5時間	3.5時間
初めて10万単位筋注した家兎	2.6u/cc	0.72	0.53	0.21	0.13	0.09	0.06
その後60日間連続5万単位ずつ筋注した上と同じ家兎	2.8u/cc	0.58	0.19	0.08	0.06	(—)	(—)

  

実験第3例	15分	30分	1時間	1.5時間	2時間	2.5時間	3.5時間
初めて10万単位筋注した家兎	2.5u/cc	0.65	0.48	0.30	0.12	0.08	0.06
その後60日間連続5万単位ずつ筋注した上と同じ家兎	2.2u/cc	0.48	0.22	0.09	(—)	(—)	(—)

### 第3項 小 括

Rammelkamp & Keeper<sup>16)</sup> は赤血球に吸着または結合するペニシリン量は, 血中ペニシリン量の10%と推定した。斎藤<sup>17)</sup> は血中のペニシリン G の濃度はこれに補正值1.5を乗じたものが比較的眞の値に近いと述べている。併し著者は血中濃度の眞の値を測定する事が目的でなく, 近似値を知り大体の傾向をみる為なので, 赤血球のペニシリン吸着量, 結合量, 又血清或は血清アルブミンの存在で拮抗されるペニシリン抗菌力は無視した。第4表の成績から, 長期間ペニシリンを連続投与すると, 血中濃度は初めてペニシリンを投与したものより速やかに消退する。即ち初めてペニシリンを筋注した時は3時30分でも微量ながら測定出来たが, ペニシリンを連用すると2時間から2時30分で消失する。そうして血中濃度も稍々低いことがわかる。之は間接的には尿

中其の他からペニシリンが前より速やかに排泄され生体への吸収がより少くなる事が推測される。

### 第3節 長期間ペニシリン連続投与時に於ける組織中の Anti Penicillin Factor に就いて

#### 第1項 実験材料並びに実験方法

体重 2200g~2700g の成熟家兎を使用した水性 G ペニシリン5万単位を蒸溜水 2.5cc に溶解し, これを60日間毎日筋注合計300万単位注射した家兎の筋肉を5g採取し, 2.5g ずつに分けこれに常用標準ペニシリン1単位 2.5cc, 0.25単位 2.5cc と滅菌硝子粉末 0.5g ずつを加えホモナイザーで冷しつつ磨砕し, 恒温槽に 37°C 30分入れ直ちに遠心沈澱しその上清をカップに入れて測定したものと, ペニシリン未使用の家兎の筋肉 5g を採取し 2.5g ずつに分けこれに常用 ペニシリン1単位 2.5cc,

昭和 32 年 8 月 1 日

藤 田

977—15

0.25 単位 2.5cc 滅菌硝子粉末 0.25g ずつを加えホモナイザーで冷しつつ磨砕し、恒温箱に 37°C 30 分入れ直ちに遠心沈澱しその上清をカップに入れて測定した両者の阻止帯の長さを比較した。

#### 可検組織インムルヂオンの作り方

家重大腿部の筋肉又は臀筋を血液がなるべくつかないように注意して 5.0g 切除する。附着する血液量で価に大きな誤差を生じるから、この筋肉の採取には細心の注意が必要である。採取した筋肉を滅菌生理的食塩水でよく洗い滅菌ガーゼでよく食塩水を除去し細切して置く。これに等量の蒸溜水と 0.5g の滅菌硝子粉末を加えホモナイザーで氷冷しつつ 20 分間磨砕しインムルヂオンを作る。これを遠心沈澱してその上清を測定する。以上の操作は全て無菌的に行わねばならぬ。

#### 第 2 項 実験成績

ペニシリン未使用の兎の阻止帯は常用標準ペニシリン 1 単位を加えた方は 28mm~27mm 0.25 単位を加えた方は 22mm~20mm、水性 G ペニシリン 5 万単位ずつ毎日 60 日間筋注した方の兎では、常用標準ペニシリン 1 単位加えた方は 27mm、0.25 単位加えた方は 20mm~19.5mm で、両者の阻止帯の長さには殆んど差異は認められない。

以上の成績からペニシリンを長期間連用しても、例数は少ないが組織中には Anti Penicillin Factor は産出されないものと推察される。

第 5 表 ペニシリン未使用の家兎とペニシリン 5 万単位 ずつ 60 日間筋注した家兎の組織に常用標準ペニシリン 1 単位、0.25 単位をそれぞれに入れその阻止帯の長さを比較した

	1.0u/cc	0.25 u/cc
ペニシリン未使用の兎	28mm	22mm
ペニシリン未使用の兎	27mm	20mm
	1.0u/cc	0.25 u/cc
ペニシリン 5 万単位 ずつ 60 日間連用した兎	27mm	19.5mm
ペニシリン 5 万単位 ずつ 60 日間連用した兎	27mm	20mm

#### 第 3 項 小 括

Eagle<sup>(8)</sup> は相当量のペニシリンが組織と結合して、測定上に現れないと述べている。斎藤も対照の食塩水ペ

ニシリンと比して Recovery が不良であつたと述べている。著者もこの実験に於いては、対照に食塩水ペニシリンを置かずに唯だ両者の阻止帯の長さを比較して、Anti Penicillin Factor の有無を推察した。Anti Penicillin Factor がペニシリンの連用に依つて産出されるなら、ペニシリン未使用者と連用者との間に阻止帯の変化がみられるはずであるが、成績が示すように両者の間には殆んど差異が認められない。即ちペニシリンを長期間連用しても組織中には Anti Penicillin Factor は出現しないものと思われる。武藤<sup>(9)</sup> は海狸及び家兎を使用し鳥湯氏創案の増容反応と凝集反応との指標として、抗寺島菌血中抗体（増容素凝集素）に及ぼすペニシリン作用を検索し、暫定抗体を測定しペニシリンが真の免疫元として作用したのではなくて個体免疫細胞系を刺激したに過ぎぬと述べている。

#### 第 4 節 長期間ペニシリン連続投与時に於ける血中ペニシリン濃度及び組織ペニシリン濃度の変化

##### 第 1 項 実験材料及びに実験方法

体重 2200g~2700g の成熟家兎を使用した。これらの家兎に水性 G ペニシリン 5 万単位を 2.5cc の蒸溜水に溶解し、之を 1 時間毎に前肢に 6 回合計 30 万単位筋注し終つて 1 時間後に血液 4cc を採血し、同時に後肢より筋肉 5g を無菌的に切除し 5cc の滅菌蒸溜水を加え 0.5g の硝子粉末を入れてホモナイザーで冷しながらインムルヂオンにし遠心沈澱してその上清と之を 4 倍希釈したものを作り測定した。血液は第 2 節と同様に測定した。対照としてはペニシリン未使用の家兎の筋肉 5g を採取し、之に常用標準ペニシリンの 1 単位と 0.25 単位を作り、2.5g ずつに分けた筋肉に 1 単位 2.5cc、0.25 単位 2.5cc、滅菌硝子粉末 0.25g ずつを加え磨砕遠沈してそれらの上清を夫々対照とした。血液も同時に 4cc 採血し、常用標準ペニシリン 1 単位 0.25 単位を作り之を 2cc ずつ各々に加え遠心沈澱して対照とした。かくて測定した兎を水性 G ペニシリン 5 万単位を毎日 2.5cc の蒸溜水に溶解し 60 日間筋注し再び前記と全く同様にして筋肉中ペニシリン濃度と血中濃度を測定し、この両者を比較対照した。

##### 第 2 項 実験成績

ペニシリン未使用の家兎の方は水性 G ペニシリン 5 万単位 1 時間毎に 6 回計 30 万単位筋注して 1 時間後に測定した血中濃度は、1.7, 5.2, 3.1, 1.95, 4.0, 2.65, 8.0, 2.1u/cc 平均 3.58u/cc、組織濃度 0.5, 0.56, 0.92, 0.73,

0.63, 0.52, 0.47, 1.35u/cc, 平均 0.71u/cc. 測定後毎日 5 万単位ずつ 60 日間合計 300 万単位筋注後再び 1 時間毎に 6 回筋注後 1 時間して測定した血中濃度は 1.85, 2.13, 1.35, 1.62, 4.0u/cc, 平均 2.39u/cc, 組織濃度は 0.05, 0.25, 0.33, 0.09, 0.25u/cc 平均 0.19u/cc で 3 匹は死亡した。

血中濃度は僅かに連用すると低下するが組織濃度は著明な変化が認められる。即ち 60 日間の連用に依つて、初めの 1/2~1/10 の濃度に低下する。平均でも未使用の方は 0.71u/cc で一方連用の方は 0.19u/cc で 1/3.7 しかない。

第 6 表 (I) ペニシリン未使用の兎に水性 G ペニシリン 5 万単位ずつ 1 時間毎に 6 回合計 30 万単位筋注して 1 時間後測定

兎 番 号	11	12	13	14	15	16	17	18
血 中 濃 度	1.7u/cc	5.2	3.1	1.95	4.0	2.65	8.0	2.1
筋 肉 中 濃 度	0.5u/cc	0.56	0.92	0.73	0.63	0.52	0.47	1.35

(II) 同じ兎に水性 G ペニシリン毎日 5 万単位ずつ 60 日間筋注して (I)と同じ様に 5 万ずつ 6 回筋注して 1 時間後測定

兎 番 号	11	12	13	14	15	16	17	18
血 中 濃 度	1.85 u/cc	2.13	1.35	1.62	4.0	死	死	死
筋 肉 中 濃 度	0.05 u/cc	0.25	0.33	0.09	0.25	亡	亡	亡

### 第 3 項 小 括

現在組織中のペニシリン濃度を正確に測定することは不可能なことであろう。小嶋<sup>20)</sup>は血中濃度及び組織内濃度を測定し、この両者の間に 1 次式の関係、即ち、 $y=ax+b$  ( $y$  は組織内濃度、 $x$  は血中濃度、 $a$ ,  $b$  は常数) が成立すると報告した。著者は真の数値より大体の傾向をみて比較した。上記の如くペニシリンを連用すると組織濃度が著しく低下する。即ちペニシリン未使用の平均は 0.71u/cc, ペニシリン連用の方は 0.19u/cc に過ぎない。これはペニシリンの連続投与に依つて組織のペニシリン親和性が減退したものと思われる。第 2 節の実験成績で述べた様に、連用に依り血中濃度がより速やかに消退する。又ペニシリン連続投与により組織濃度はペニシリン未使用のものに比較して著しく低下する。これ等と共に菌体のペニシリン耐性獲得はペニシリンの効果を一層弱めるものと推察される。

### 第 5 節 大量ペニシリン投与時に於ける組織ペニシリン濃度に就いて

#### 第 1 項 実験材料並びに実験方法

体重 2200g~2700g の成熟家兎を使用した。水性 G ペニシリン 20 万単位を 5cc の蒸溜水に溶解し 1 時間毎に前肢に筋注 5 回合計 100 万単位を注射し 1 時間後に後肢より筋肉 5g を採取し、第 4 節と同様の方法で之を測定し、これと水性 G ペニシリン 5 万単位毎日 60 日間

合計 300 万単位筋注した家兎に、水性 G ペニシリン 20 万単位 1 時間毎に 5 回合計 100 万単位筋注し終つて 1 時間後に後肢より筋肉 5g を採取し測定したものと比較した。

#### 第 2 項 実験成績

ペニシリン未使用の兎は 0.73u/cc, 0.80u/cc, 0.87u/cc 平均 0.80u/cc, ペニシリン連用 60 日間に及ぶ方は 0.25 u/cc, 0.33u/cc, 0.35u/cc, 0.47u/cc 平均 0.35u/cc で、第 4 節の 5 万単位ずつ 6 回合計 30 万単位筋注のと比較すれば未使用の方も連用の方も余り大差が認められない。

組織濃度は或る程度上昇すると後いくら大量投与してもそれに比例して高くなるものと思われる。又ペニシリン連用した方の組織濃度が 1/2~1/3 まで低下している。又少量のペニシリンを投与すると組織濃度は相当の個体差を示すが、大量に投与すると個体差が少なくなるように思われる。

第 7 表 水性 G ペニシリン 20 万単位 5 回計 100 万単位筋注した時の組織濃度

兎 番 号	111	112	113	
ペニシリン未使用の兎 20 万ずつ 5 回計 100 万	0.73 u/cc	0.80	0.87	
兎 番 号	114	115	116	117
ペニシリン連用 5 万ずつ 60 日間計 300 万使用の兎 20 万ずつ 5 回計 100 万	0.25 u/cc	0.33	0.35	0.47

昭和 32 年 8 月 1 日

藤 田

979—17

## 第 3 項 小 括

組織濃度は一定量まで上昇すると、後はいくら大量に投与しても之に比較して仲々濃度を高め難い。5 万単位ずつ 6 回計 30 万単位筋注したものと比較しても、未使用も連用も余り差異がない。これはペニシリン治療上一時に必要量を越えて大量を投与してもペニシリンの浪費であることを示している。又ペニシリンを連用しているものの組織濃度はペニシリンの量を増加することに依つては仲々上昇が困難なことが推察される。

## 第 4 章 実験成績の總括

家兔を使用し、未だペニシリンを使用していない時と、これらに毎日 5 万単位の水性 G ペニシリンを 60 日間連続筋注した後とに分け第 1 節に於てはペニシリン連続投与に依る血中の *Anti Penicillin Factor* の有無を測定したが、血中に認めえなかつた。第 2 節に於てはこの両者の血中濃度の時間的変化を測定し、前者では 3 時間 30 分でもなお測定出来るが、後者では 2 時間で消失することを知つた。第 3 節ではペニシリン連続投与に依る組織中の *Anti Penicillin Factor* の有無を測定したが、組織中に証明し得なかつた。第 4 節では両者の血中濃度と組織濃度の変化をみた。血中濃度には大差が認められなかつたが、組織濃度は著しく低下し 1/2~1/10 までも低下した。第 5 節では大量のペニシリンを投与して組織濃度を調べてみると、前者より特に後者に於いては一定量上昇すると、後は相当大量投与しても組織濃度は殆んど上昇しないことがわかつた。

## 第 5 章 考 按

ペニシリン治療上の指標として血中濃度測定が重要な問題として研究された。近時組織濃度測定の重要さが認められて来たが、人の生体を直接測定出来ない欠点がある。又ペニシリンの効果の減じて来た事に対しては専ら菌体の獲得する耐性に依つてこの問題を解決しようとしている。薬物を長期間に互つて連用すると次第に薬物に対する生体の抵抗力が増し、その量を増加しなければ所期の作用効果が期待出来なくなる。ペニシリンの長期間投与に於ても同様に菌体の耐性のみならず個体側の変化も考えねばならない。即ち長期連用に依りペニシリンの排泄の促進、血中濃度が早く消失する、組織濃度が低下する等である。著者の実験成績からはペニシリン投与に於いては、一時に大量のペニシリンを投与せず必要量を短時間隔に何回も投与することである。又モルヒネの連用により致命量の 10 倍の量に耐えられることもこれより推察される。

## 第 6 章 結 論

(1) 長期間ペニシリンを連続投与しても、血中

及び組織内に *Anti Penicillin Factor* は現われない。

(2) 長期間ペニシリンを連続投与すると、血中ペニシリン濃度はより早く消失する。即ちペニシリンの排泄が早くなる。

(3) 長期間ペニシリンを連続投与すると、組織ペニシリン濃度は次第に低下してくる。

(4) 大量にペニシリンを投与しても組織ペニシリン濃度は一定量まで上昇すると、後ペニシリンをいくら投与しても殆んど上昇しなくなる。

擲筆に臨み御校閲を賜つた長谷川教授に衷心より満腔の感謝を捧げ、終始御懇切なる御指導、御校閲を戴いた恩師佐々木助教並びに加藤一男講師に深謝します。

尙本研究に当り種々御教示を頂いた予防衛生研究所細菌部消毒薬検定主任藤本博士並びに標準ペニシリン量、培地調製に御協力を頂いた藤田技官に深甚なる謝意を表します。

## 引 用 文 献

- 1) Abraham, E.P., Chain, E., Fletcher, C.M., Gardner, A.D., Heatley, N.G., Gennings, M.A., & Florey, H.W.: *Lancet*, 2; 177~189, 1941.
- 2) McKee, C.M., & Houck, C.L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. E. Med.*, 53; 33~34, 1943.
- 3) Schmidt, L.H. & Sesler, C.L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 52; 353~357, 1943.
- 4) Kirby, W.M.: *Science*, 99; 452, 1944.
- 5) 中沢: *J. Penicillin*, 6(1); 36~37, 1953.
- 6) Spink, W.W.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 55; 210~213, 1944.
- 7) 野村: *J. Penicillin*, 1(8); 502~509, 1947.
- 8) 林: 常用薬剤の副作用及中毒と其処置, 昭 12.
- 9) 宮崎: 薬理学, 1—9, 昭 23.
- 10) 梅沢: *J. Penicillin*, 1(4); 193~203, 1947.
- 11) 厚生省ペニシリン基準, 昭 23. 10. 13 告示.
- 12) Chow, B.F. & C.M. McKee: *Science*, 101; 67, 1945.
- 13) Bigger, J.W.: *Lancet*, 2; 400, 1944.
- 14) 鳥居: *J. Antibiotics*, 2(11); 719, 1949.
- 15) 川上: *J. Antibiotics*, 1(7); 445, 1948.
- 16) Rammelkamp, & Keeper: *J. Clin. Invest.*, 22; 425, 1943.
- 17) 齋藤: *J. Antibiotics*, 3(11); 709~719, 1950.
- 18) Eagle: *Ann. Int. Med.*, 28(2); 248~260, 1948.
- 19) 武藤: *J. Antibiotics*, 11(12); 847~848, 1949.
- 20) 小嶋: *J. Antibiotics*, 3(14); 934, 1950.

(No.639 昭 32・2・1 受付)