

平均有効投与量は 693 万ないし 394 万単位となつてゐる。小児では体重差の幅が広い関係か種々の投与法が行なわれているが、いづれも成人に較べて良好な成績を示している。

PC-G 耐性ブ菌感染症、僅か 5 例であるが、1 例(PC-G 感受性 25 u/cc)に著効を認め、他は無効であつた。

#### Phenoxypropyl-PC について

報告者別臨床効果(表 2)。総計 108 例中著効 28 例 25.9%，有効 52 例 48.2%，無効 28 例 25.9% であり、一方著効例を認めなかつた報告者もある。

副作用には胃腸膨満感 1 例、食思不振 1 例、苦味のため服用困難 2 例、発疹 1 例、食思不振と下痢の合併 2 例、嘔気 1 例、計 8 例のみであつた。

#### 各科疾患別臨床効果

内科、小児科 50 例中著効 10 例 20%，有効 29 例 58%，無効 11 例 22% であり、猩紅熱は全例著効で極めて良好な成績である。

泌尿器科、婦人科 12 例中著効 3 例 25%，有効 7 例 58.3%，無効 2 例 16.7% で、単純性尿道炎 2 例は全て著効であり、一般に無効例が少くなつてゐる。

耳鼻科、皮膚科、外科の 46 例では、いわゆる軟部組織感染症が多く、著効 15 例 32.6%，有効 16 例 34.8%，無効 15 例 32.6% であり、著効と無効例が比較的多くなつてゐる。急性化膿性中耳炎は全例に著効を認めている。

#### 投与法と効果

各科領域で種々の方法が行なわれているが、そのうち同一投与法を 10 例以上に行なつた群についてみると、125 mg 1 日 3 回群 22 例では著効有効各 10 例、無効は僅かに 2 例である。250 mg 1 日 3 回群 39 例では著効 10 例、有効 15 例、無効 14 例で両者の間には余り著明な相違はない。

平均効果発現日と平均効果発現迄の平均投与量とをみると、成人では 2.3 日、2.89 g、小児では 2.1 日、0.85 g となつてゐる。

#### 血 中 濃 度

125 mg、250 mg、500 mg を内服した際の血中濃度は内服 1 時間後にピークを認め、3 時間後にはいづれも急激に下降している。

胃癌患者空腸瘻より各量を直接注入してみると、500 mg 注入後 30 分及び 1 時間値は内服に較べて極めて高い値を示した。250 mg 注入では 30 分、1 時間値共に高くなつてゐるが、500 mg の場合程著明ではない。

#### 感 受 性

黄色ブ菌の各種 PC に対する感受性を各報告者別にみると、関東通信病院耳鼻科の 39 株では、PC-G 耐性株

22 株、そのうち Phenoxyethyl-PC 耐性株 9 株、Phenoxypropyl-PC (PP-PC) 耐性株 6 株である。熊本大学眼科の 17 株では稍々感受性及び感受性なしの株が、PC-G に対しては大部分の 16 株、PE-PC に対しては 9 株、PP-PC に対しては 10 株となつてゐる。阪大第 3 内科の鼻腔、喀痰、病巣より分離の Coagulase 陽性ブ菌 95 株では、PC-G に耐性なもの 37 株、PE-PC 及び PP-PC に対しては耐性限界をひきにくいか、余り耐性株はない様である。

病巣由来ブ菌 78 株についてみると、PC-G に対しては耐性株 52 株 66.7%，PE-PC には 36 株 46.2%，PP-PC には 17 株 21.8% と著明に耐性株が少くなつてゐる。

又この PC-G 耐性の 52 株のうち PE-PC に耐性なものは 34 株 65.4% であるが、PP-PC に耐性なものは 16 株 30.8% でかなり少くなつてゐる。

PC-G に継代培養した黄色ブ菌 209 P の各種 PC に対する耐性獲得の状況をみると、PC-G と Phenoxyethyl-PC には略々同様な傾向で耐性を獲得するか、PE-PC に対しては稍々おくれて耐性獲得がみられる。PP-PC に対しては更に耐性獲得がおくれ、7 代で 8 倍となつた。

又 PP-PC に継代培養した場合には PC-G、PE-PC には 5 代以後急激に高い耐性を獲得するか、PP-PC にはそれに較べて耐性の獲得がおくれてゐる。

#### PC-G 耐性ブ菌感染症

各科領域より集計した PC-G 耐性ブ菌感染症 26 例に対する PP-PC の臨床効果をみると、著効 6 例 23%，有効 12 例 46.3% で、先程のべた PC-G 耐性菌中 PP-PC に感受性なものが 69.2% あつた成績とよく一致すると考える。

以上多数の方々から戴いた成績で、私の専門領域外の臨床例が大多数であったものを勝手に集計したので不備の点が多くあると思うが、宜しく御検討をお願いし、貴重な成績を御呈共下さつた諸先生に厚く感謝する。

## II) Methyl Phenyl Isoxazolyl Penicillin について

### 1) 感 受 性

Methyl-phenyl-isoxazolyl Penicillin (Staphcillin V) の抗菌作用、特に耐性ブドウ球菌に対する効果(自抄)

石山俊次・武田盛雄・水谷嘉夫

関東通信病院外科

1. Methyl phenoxyisoxazolyl Penicillin (以下、MPI-PC) のブドウ球菌に対する殺菌効果

PC-G に対する感受性菌 (209 株) と耐性ブドウ球菌を試験菌とし, Wolfhügel 法を用いて, MPI-PC の液体培地中の 抗菌効果を検討し, これを PC-G 及び Dimethoxyphenyl Penicillin (以下, DP-PC) のそれと比較した。感受性株に対してこれらのペニシリンはいずれもその有効濃度で殺菌的に作用する。このさい殺菌効果の限界濃度は, PC-G 0.12 mcg/ml, MPI-PC 0.312 mcg/ml 及び DP-PC 1.25 mcg/ml で, PC-G が最も強く, MPI-PC はこれにほぼ匹敵し, DP-PC は約 1/10 であった。これに反し, PC-G の 25 mcg/ml に抵抗する耐性株では, 当然のこととして PC-G の効果はない。しかし, MPI-PC は 0.312 mcg/ml 以上の濃度, DP-PC は 1.25 mcg/ml 以上の濃度で確かに殺菌効果があり, PC-G の耐性とは関係なく有効である。なおこの耐性ブドウ球菌は化膿巣より分離されたもので, 試験管内で耐性化したものではない。

## 2. ブドウ球菌の MPI-PC に対する耐性分布

a) 病巣ブドウ球菌, 化膿病巣から分離された 199 株のブドウ球菌の MPI-PC に対する感受性は  $\leq 0.09 \sim 6.25$  mcg/ml に分布し, その 197 株 (98.6%) は 0.78 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止され, 1.0 mcg/ml 以上の濃度に抵抗するのは僅かに 2 株 (1.4%) に過ぎない。

b) 皮粘膜ブドウ球菌 鼻咽頭粘膜及び皮膚より培養されたブドウ球菌 160 株については, その感受性分布は MPI-PC の  $\leq 0.09 \sim 3.12$  mcg/ml にあり, 133 株 (83.1%) は 0.78 mcg/ml 以下で発育を阻止され, 1.0 mcg/ml 以上の MPI-PC に抵抗するのは 27 株 (16.9%) であった。

c) コアグラーゼ陽性ブドウ球菌, 病巣及び皮粘膜から培養されたブドウ球菌のうちで, コアグラーゼ陽性の 274 株について MPI-PC に対する感受性をみると,  $\leq 0.09 \sim 50$  mcg/ml に分布し, その 226 株 (82.5%) が 0.78 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止をうけ, これ以上の濃度に抵抗するものは 48 株 (17.5%) に過ぎない。

d) コアグラーゼ陰性株 同様にしてコアグラーゼ陰性のブドウ球菌 8 株では, 全株とも 0.78 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止され, それより高い濃度に抵抗して発育する菌株は見当らなかつた。なおコアグラーゼ陽性株では MIC 0.39 mcg/ml のものが最も多くて 50.7% を占めているのに反して, コアグラーゼ陰性株ではその 62.5% が MIC 0.78 mcg/ml であつた。また桑原によれば *Staphylococcus epidermidis* 50 株の MPI-PC に対する感受性は  $0.19 \sim 12.5$  mcg/ml に分布し, その最高頻度は 0.39 mcg/ml の 70.0% であつた。病原ブドウ球菌とコアグラーゼ陽性菌, 黄色ブドウ球菌と *Staph.*

*epidermidis* 等の分類法に従つて, それぞれ MPI-PC に対する感受性分布をみると, 必ずしも統一的ではないが, ここに単に集計成績を報告するに止める。

## 3. ブドウ菌以外の病原細菌に対する効果

肺炎双球菌 51 株の MPI-PC に対する感受性分布は 0.002~25.0 mcg/ml の間にあり, そのうち 39 株 (76.5%) は 0.78 mcg/ml の MPI-PC で発育を阻止され, これより高濃度に抵抗するものは 12 株 (23.5%) であつた。しかし分布の状態をみると 0.002 mcg/ml, 0.09 mcg/ml, 1.56 mcg/ml, 25 mcg/ml 等にピークをもつ多峰性分布を示していて, MPI-PC が必ずしも臨床応用好適の抗生物質とはいえないことが伺われる。連鎖球菌でもこの傾向があり, 溶連菌では 0.0025~0.01 mcg/ml, 緑連菌では 25 mcg/ml の MIC, Morax-Achsenfeld では 0.25 mcg/ml, Koch-Weeks では 1.0 mcg/ml, デフテリー菌 1.0 mcg/ml, 枯草菌及び炭疽菌 < 0.1 mcg/ml, *Sh. flex.* 2a 100 mcg/ml, *E. coli* O-III が 200 mcg/ml の MIC を示すことが, 今回集計された主なものであつた。

## 4. MPI-PC のペニシリン分解酵素抵抗性

MPI-PC 200 mcg/ml に *Cereus* ペニシリナーゼ 200 u/ml を混じて pH 7.2, 温度 37.°C に保存したところ, 1 時間で 196 mcg/ml, 2 時間 196 mcg/ml, 6 時間 160 mcg/ml の MPI-PC が残存し, 同様に 200 mcg/ml に対して 800 u/ml では, 1 時間, 2 時間及び 6 時間ともに 160 mcg/ml 残存し, MPI-PC の自然減力率と対比してみると, この抗生物質が pH 7.2, 37.°C で, ペニシリン分解酵素の影響を殆んど受けないことがわかる。MPI-PC 600 mcg/ml にペニシリナーゼ 200 u/ml 及び 800 u/ml を作用させた別の実験でも, また MPI-PC 500 mcg/ml に対して分解酵素 500 u/ml を, 及び, MPI-PC 25 mcg/ml に分解酵素 25 u/ml を作用させた場合でも, 結果は同様であつた。

なおこれらの結果を他のペニシリン製剤と比較してみると, PC-G は分解酵素によつて速やかに破壊され, Phenoxyphenyl penicillin は僅かに抵抗し, Dimethoxyphenyl penicillin は強く抵抗し, MPI-PC は最も強く抵抗するペニシリンであることが明らかとなつた。

病巣ブドウ球菌の各株について, その培養濁液が PC-G 200 u/ml を 2 時間で破壊する量 (力価) をもつてペニシリン分解酵素産生度とし, その菌株の感受性 (MIC) との相互関係をみた。MPI-PC では, 0.156~1.0 mcg/ml の域にほぼ円形の集中した分布を示し, DP-PC では 1.0~6.0 mcg/ml にはほぼ円形分布を示すのに, PC-G では 0.156~ $\geq 40$  mcg/ml の域に広く帶状の分布をなしていることに著しい相違を見る。MPI-

PC と DP-PC とは単にその抗菌力の差があるだけで交叉耐性を示し、PC-G とはそのいずれも交叉耐性を示さないことがわかる。そしてこのばあい耐性の相互関係は主としてペニシリソニン分解酵素産生能に関連することがわかる。

これとは別に、209 P 株及び寺島株を用いてブドウ球菌の MPI-PC に対する試験管内耐性醸成実験をしてみると、15 繼代で 6.25~25 mcg/ml (60~70 倍) に抵抗するようになり、耐性獲得の形式はいずれもいわゆるペニシリソニン型で、ストレプトマイシン型を示したものはない。かつこれらの耐性獲得はペニシリソニン分解酵素産生能とは関係がない。

附記 以上の成績は自家経験のほか全国 29 の大学、病院の研究を集計統合したものであつて、茲に各報告者に深く感謝の意を表する。

## 2) 吸収、排泄、投与法

### Methylphenylisoxazolyl-Penicillin の 吸収、排泄、投与法

上田 泰・長谷川 势

東京慈恵会医科大学上田内科

いわゆる耐性ブ菌に対してすぐれた感受性を有する新合成 PC 製剤 Methylphenylisoxazolyl-PC(以下、MPI-PC と略)の吸収、排泄ならびに投与法に関するアンケート 22 個所の研究諸施設から御協力いただいたことを、はじめにあつく御礼申上げる。

まづ御報告いただいた成績から御紹介する。MPI-PC の 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1,000 mg 経口投与による 30 分、1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 時間後の健常成人における血中濃度を総括、平均して示すと、いづれもピークは 1 時間値にみとめられるが、4 時間以後の濃度はそろつて比較的低値を示している。250 mg の経口投与 29 例と筋注 6 例の成績を比較すれば、筋注例のピークは 30 分値にあり、3.10 mcg/ml を示すが、経口例のピーク 1 時間値は 1.59 mcg/ml である。健康小児における少量投与の成績も御教示いただいたが、経口と筋注による濃度の差は全く同じ傾向がみられる。すなわち本剤の血中濃度は経口投与では 1 時間、筋注では 30 分にピークがあり、筋注例では経口の 2~3 倍以上の高濃度が得られるが、3, 4 時間後にはほとんど証明されない程度まで低下する。経口投与では 1 時間値にピークをみとめ、濃度の低下は筋注例よりはおそいが、それでも 5, 6 時間後には極めて低値となる。

また臍帶血、羊水、乳汁、悪露などにおける濃度について御報告をいただいたが、これらの中にも本剤は低濃

度ながら証明されている。

われわれはまづ MPI-PC 500 mg を健常者 5 例に経口投与し、Phenoxypropyl-PC (以下、PP-PC と略)、Aminobenzyl-PC (以下、AB-PC と略) 各 500 mg と cross over したが、MPI-PC が血中濃度はもつとも低く、かつもつとも早く血中より消失した。次に MPI-PC 500 mg を健常者 4 例に 1 回筋注し、Dimethoxyphenyl-PC (以下、DMP-PC と略) と cross over させると、両者ほぼ同等の濃度を示し、ただ MPI-PC の方が 4 時間値以後やや早目に低下を見る。

次に MPI-PC 250 mg, 500 mg を健常者 3 例に cross over して経口或いは筋注投与し、血中濃度を比較したところ、各時間における値がいづれもほぼ比例して倍量となつてるので、MPI-PC と PP-PC, AB-PC の 3 合成 PC について 250 mg, 500 mg, 750 mg と漸増して経口投与し、ピークを示す 1 時間値の濃度を健常者 5 例について測定、比較した。結果は、3 剤とも投与量とピーク時濃度とは比例して増加し、両者の相関関係はほとんど直線であらわされる。すなわち投与量が 500 mg となればピーク時の濃度も 250 mg 投与の際の 2 倍、750 mg 投与すれば 3 倍の濃度が 3 剤ともに比較的正確に得られる。同様の実験を DMP-PC と MPI-PC とで筋注例についてみると、MPI-PC では同一傾向をみとめるが、DMP-PC ではこの関係は余り一定ではない。

次に尿中排泄率に関するアンケートについて、各投与量、各時間内の成績を総括する。すなわち投与方法、投与量の如何を問わず本剤の尿中排泄率は甚だ小さく、4 時間迄には約 10%, 6 時間迄は 14%, 8 時間迄 16% の排泄をみるととどまる。Cross over した Phenoxyethyl-PC(以下、PE-PC と略)の例では 8 時間迄に 48% が排泄されている。われわれの 4 時間迄の成績でも DMP-PC, PP-PC, AB-PC に比較し本剤は排泄率が低く、特に経口投与例において最も低いパーセントを示している。すなわち各剤が 25~35, 6% であるのに本剤のみは 14, 5% にすぎない。かかる傾向にもかかわらず前述せる如く血中濃度は比較的早い時間に低下をみるので、臨床にあたつて血中濃度の高い維持をはかるためには尿細胞排泄抑制作用をもつ Probenecid の併用が望まれる。すでにわれわれは諸種合成 PC 製剤に対しても Probenecid が有効であることをしばしば述べて来たが、MPI-PC についても全く同様の効果がみられている。

最後に本剤の臓器内濃度の成績について述べる。アンケートによる MPI-PC 20 mg/kg 経口投与及び Phenoxyethyl-PC 10 mg/kg 経口投与の各臓器内濃度の成績をみると、PE-PC に比し MPI-PC の濃度は可成り低く、われわれの行なつた 5 mg 筋注例の成績も傾向は同

様である。すなわち PC-G の MPI-PC 5 mg に相当する同量、10,303 単位を筋注した成績と比較すると、MPI-PC の臓器内濃度は PC-G と同じく腎、肝、血液、肺、脾の順に高いが、PC-G と比較すれば総体的に濃度はやや低く、ピークを示す 15 分或いは 30 分値のみならず、消失時間も肝を除く他の臓器では MPI-PC の方がすべて早いことがうかがわれる。

以上、結論を述べると次の如くである。

(1) 耐性ブ菌にすぐれた感受性を有する新合成 PC 剤である本剤は、同様の傾向をもつ DMP-PC が筋注のみにしか使用し得ないのと異なり、経口或いは筋注いづれにも投与し得る利点を有する。

(2) 本剤の血中濃度はピークが経口投与では 1 時間値、筋注では 30 分値にあるが、濃度の低下は他剤より早く、特に 4 時間値以後は著明に減少する。

(3) ただし投与量を 2 倍量にすれば血中濃度も 2 倍、3 倍量投与すれば濃度も 3 倍となる。すなわち投与量と血中濃度との正比例の相関関係がほぼ成立し、この傾向は経口投与でも筋注投与でも同様である。

(4) 本剤の尿中排泄率は他の合成 PC 諸製剤より低く、特に経口投与において著るしい。その値は十数パーセントである。

(5) 本剤の各臓器内濃度も血中濃度の消長と同じく、比較的早期に低下をみる。

(6) 故に本剤の臨床使用にあたつては比較的大量を短時間間隔で投与すべきで、また血中濃度の維持には尿細管排泄抑制剤である Probenecid を併用することが望ましい。

### 3) 副作用

#### Methyl-Phenyl-Isoxazolyl Penicillin の副作用について

勝 正 孝

慶大客員教授

川崎市立病院副院長

#### 資料提供医療機関

阪 大 堂野前内科	慈 恵 大 上田内科
大阪市大 塩田内科	順天堂大 産婦人科
岡 山 大 皮膚科	東 大 吉利内科
関東信信 耳鼻科	東 大 泌尿器科
川崎市大 内 科	東大分院 小児科
京 大 外 科	名 大 青山内科
京 大 皮膚科	名 大 柴田内科
京都府大 産婦人科	日 医 大 産婦人科
京都府大 皮膚科	新 大 眼 科

慶 大 三方内科 北 大 鳥居内科  
慶 大 外 科 北 大 皮膚科  
昭和医大 小児科 (五十音順)

新合成ペニシリンについて行なわれたシンポジウムの一端として Methyl-Phenyl-Isoxazolyl Penicillin の副作用を担当し、23 機関より送付された症例を検討したので報告する。

総症例数は注射剤型により投与されたもの 86 例、経口投与 344 例、合計 430 例である。

此の 430 例中何等かの副作用を認めたものは 65 例 (15.1%) であつた。これを剤型別にみると注射によるものは 86 例中 41 例 (47.6%) であり、経口投与では 344 例中 24 例 (6.9%) で、経口投与による副作用は極めて少なかつた。副作用としては注射群では注射部位の疼痛又は硬結を認めたものが 35 例 (40.7%) であり、経口投与群では悪心、胃部不快感、下痢、食欲不振等の胃腸障害を訴えたものが 23 例 (6.7%) で大部分を占め、3 例 (0.9%) に発疹を認めた。なお副作用について詳細に検討し得た 14 例について観察すれば次の如くである。

即ち、総投与量 1 g 以下で副作用が出現したものは 1 例、1~5 g のもの 5 例、5~10 g では 4 例、10 g 以上のものの 4 例であり、50.0% は 5 g 以下の投与量で副作用が認められている。

投与開始後副作用出現までの日数との関係では、1 日のもの 5 例、2~5 日のもの 6 例、5 日以上のもの 2 例であり、比較的早く副作用の出現を認めるものが多い。投与後副作用出現までの時間については、早いものは数分で副作用を認めるが、大多数は 24 時間以内に消失したもの 5 例、3 日以内 6 例であつた。

以上の副作用の対策として投与中止を余儀なくされたものは 5 例であり、残りの 9 例は継続投与に何等の支障を認めていない。また副作用に対して加療を必要としたものは 3 例に過ぎず、2 例の発疹に対して抗ヒスタミン剤を、1 例の胃部不快感に対して健胃剤が投与されている。

以上を要約すると Methyl-Phenyl-Isoxazolyl Penicillin の経口投与による副作用の出現率は極めて低く、消化器障害と発疹を認めたに過ぎず、投与中止を余儀なくされたものは少数例であり、副作用の対策に悩まされる危険はないものと思われた。しかし注射剤型による場合には疼痛又は硬結を訴えるものが可成り多数認められたので一考を要する様に思われる。

なお従来のペニシリンの副作用として報告されているショック症状に関しては、今回の調査では 1 例も認められなかつたことを附記する。

## 4) 内科

Methyl-phenyl-isoxazolyl penicillin の  
内科的応用 (12 施設よりの報告の集計)

塩田憲三

大阪市立大学医学部第1内科教室

Methyl-phenyl-isoxazolyl-penicillin (P-12) の内科的応用に関して、各施設から寄せられた臨床成績を一括報告する。

症例は、12 施設より 82 例について報告せられた。

臨床効果の判定は、各施設によつて基準が異なるおそれがあつたので、各個人票について独自の基準を作つて判定した。即ち、

- (+) i) 症状完全消失, ii) 原因菌消失, iii) 休薬後再発をみないもの
- (+) i) 原因菌は消失しないが、臨床症状消失したもの、或いはその逆のもの、及び P-12 中止後再発したもの
- (-) 臨床的に、又細菌学的にも効果のないもの

## 効 果 :

1) 呼吸器感染症 54 例についてみると、急性咽頭炎、急性扁桃炎のような弱い感染症の外、急性肺炎のように主として单一病原菌によると思われる疾患に有効例が多く、著効例が、急性咽頭炎 2/2、急性扁桃炎 6/9、急性肺炎 13/16 である。これに反して、気管支拡張症、肺結核混合感染、肺化膿症の如く、単一病原因の決め難い疾患では有効率が低かつた。肺化膿症では著効 2/6、有効 3/6 であつた。

呼吸器疾患以外の各臓器の感染症は 28 例あり、膿皮症は 5/5、全例に著効を呈し、黄色ブ菌による本症に極めて有効であると思われる。敗血症、亜急性心内膜炎では 1/5 に著効をみたのみで、更に検討を要するものと考えられた。

全症例 82 例では、著効 37/82 (45%)、有効 22/82 (27%)、無効 15/82 (18%)、判定不能 8 例であつた。

次に P-12 の投与量と治療効果との関係についてみると、呼吸器感染症の中で、急性咽頭炎、急性扁桃炎等の minor infection では 1 日量 1 g 又はそれ以下の少量分割投与でも著効をみたものが多いが、急性肺炎、肺化膿症等では 1 日 2 g 以上を与えて著効を治めている例が多い。

呼吸器感染症以外の臓器感染症では、各疾患当りの症例が少ないので判然としないが、敗血症では、1 日 3 g で 1 例に著効を治めたが、2 g の 2 例では共に有

効という程度であり、亜急性心内膜炎の 1 例は、1 日 4 g の投与で無効であつた。膿皮症の 5 例では 1 日 2 g 以下量で全例に有効であつた。

病原菌株と P-12 の効果との関係について、46 株のブ菌中黄色ブ菌 21 例、*epidermidis* 7 例、非同定 18 例であつた。黄色ブ菌感染症 21 例中、著効は、急性肺炎 2 例、膿皮症 2 例、敗血症、急性気管支炎、気管支拡張症、膿化膿症、腎盂腎炎、各 1 例宛であつた。やや有効の 5 例は、敗血症、肺化膿症、気管支拡張症、急性中耳炎、慢性気管支炎の各 1 例であり、無効の 5 例は、気管支拡張症 2 例、急性腹膜炎、術後化膿、慢性気管支炎各々 1 例宛であつた。

*Epidermidis* によるもの内 P-12 の著効例は、急性肺炎の 1 例で、無効 3 例は、それぞれ肺膿瘍、腐敗性気管支炎、気管支拡張症等であるが、はたしてこの *epidermidis* が起因菌であつたかどうかは疑わしいものもある。同定されていないブ菌による感染症 16 例中著効 10 例で、その内訳は、急性肺炎が 5 例を占める。やや有効 5 例は、気管支拡張症、肺結核混合感染、慢性気管支炎等が含まれ、これも起因菌を決定し難い疾患である。

ブ菌以外の細菌によるものでは、肺炎双球菌感染症に有効例が多いようである。

要するに、ブ菌感染症 46 例中、著効 20 例 43%，有効 13 例 30%，無効 10 例 21% であつた。

次にブ菌感染症と思われるものから得た 46 株の内 44 株について、そのブ菌の PC-G 感受性（ディスク法による）と P-12 のその疾患に対する臨床効果を対比調査したが、PC-G に感受性 (+) 又は (-) のものにも、内服で P-12 が相当著明な治療効果を示し、完全耐性と見做される菌による 24 症例中 12 例に著効、5 例に有効の成績を得ていることは注目される。

副作用は 82 例によつて嘔気、嘔吐 5 例、発疹 3 例で、筋注群の 3 例に局所疼痛を訴えた。

次に、PC-G 耐性ブ菌によつておこされた膿化膿症及び急性肺炎の各 1 例の症例を提示する。

以上、12 施設からの 82 症例について行なわれた P-12 の臨床成績は、P-12 が PC-G 耐性ブ菌による感染症に有効で、今後大いに利用し得るものと考えられた。ただし、アレルギー性副現象については今後共更に検討の上判断されるべきものと考える。

協力施設：阪大堂野前内科、熊大河盛内科、名大山田内科、関西医大 大久保内科、川崎市立病院内科、慈大上田内科、昭和医大川上内科、翼育会病院内科、東大上田内科、慶應大三方内科、北大鳥居内科、阪市大塩田内科

## 5) 小児科

Methyl Phenyl Isoxazolyl Penicillin

小児科領域使用成績

永井秀夫

京都大学小児科

東大分院小児科 藤井良知博士、昭和医大小児科 中沢進博士ならびに私どものところで行なわれた Methyl Phenyl Isoxazolyl PC (MPI-PC) の小児諸種感染症に対する試用成績をとりまとめて報告する。

投与症例は内服 44 例、注射 35 例、計 79 例で、対象疾患はそれぞれの個処からブ菌を証明したものであるが、なかにはそのほか溶連菌の混合感染の場合も一部含んでいる。即ち、概括して言えば、(1) 呼吸器の感染、(2) 癖、膿瘍疹、皮下膿瘍など、(3) リンパ節炎、(4) 猩紅熱、(5) 新生児ブ菌症などである。

これらの患者から分離されたブ菌の各種抗生素質に対する感受性をみると、Sulfa (23 株) 全部耐性、PC-G (32 株) 1 株—3% 感性、SM (25 株) 4 株—16% 感性、TC (26 株) 11 株—42% 感性、KM (24 株) 全部感性。なお、CM (25 株) に対しては 21 株—84%、EM (26 株) 24 株—93% 感性であり、MPI-PC に対しては自然耐性をみなかつた。

次に、MPI-PC の内服による使用成績を概括する。呼吸器感染症に於ては 1 回量 125~250 mg、1 日の投与回数は平均 3 回である。使用成績は次のようであつた。

(1) 急性咽頭炎、扁桃炎 13 例：平均 4 日弱で下熱。  
 (2) 気管支炎 7 例：平均 5 日で下熱。即ち、(1) (2) では他剤と比較して特に優れた点は表面に出ていない。  
 (3) 気管支肺炎、ブ菌関与肺炎 2 例：では内服でも 6~7 日で下熱をみている点はやや注目されてよい。(4) 膿瘍疹、癖および皮下膿瘍計 9 例に対しては、1 回量 250 mg 1 日平均 3 回の内服が試みられた。他剤併用が 2 例あるが、5 日前後で下熱、軽快治癒ないし排膿が止んでいる。

次に、MPI-PC の筋注による使用成績を概括する。  
 (1) 咽頭炎、扁桃炎 6 例には 1 回量 250 mg、病状により 1 日 1~2 回筋注された。その結果は、平均 2 日で下熱治癒をみている。(2) 気管支肺炎ならびにブ菌関与肺炎計 12 例では 1 日 3 回ほど筋注され、凡そ 7 日で下熱、その後治癒に向つているのは注目されてよい。(3) 2 カ月の乳児の膿胸 2 例には 100 mg 1 日 4 回と 1 例にはさらに胸腔内に 62.5 mg 投与された。凡そ 6 日ぐらいから症状好転をみている。(4) 癖 5 例および皮下膿瘍 6 例には 1 回量 250 mg、1 日 2 回ほど筋注し、2 例を除く

て平均 6 日で治癒に向つている。但し、各 1 例に於て他剤併用ないし切開を要した。

次に、P-12 が小児ブ菌感染症に対してどの程度に有効であるかを検討してみる。

1) 他剤と較べて本剤がより有効であったとは必ずしも言えない症例は、咽頭炎に対する内服例で 13 例中 2 例、猩紅熱に対する内服例で 3 例中 1 例、癖に対する筋注で 5 例中 1 例、以上合計 4 例であつた。

2) また、全例 79 例中 12 例では他剤との併用がなされたが、そのうち、同時併用例は 3 例であつた。これらは結果に於て無効でなかつたにしても、P-12 の単独投与効果判定からは当然除外される。そこで、1) および 2) の合計 7 例を全症例 79 例から差し引くと 72 例となり、これらが有効であったことの一応の目安となる。その率は 91% である。

3) 次の問題は本剤が他剤よりどれだけ優れているか否かということであろう。この場合、他剤の対照をとつていないので明確には言えないが、他剤を用いたときの経験を一応の規準とつて、それと較べて、同等以上と判断された症例は 80% である。一方、さきにも触れたように、咽頭炎、扁桃炎など気道感染症の軽症例では、他剤でも充分有効であるので、これらの症例の組み入れは P-12 の比較有効率をそれだけ引き下げるうことになる。

従つて、本剤の小児ブ菌感染症に対する有効率は、大まかに言つて 80% から 91% の間にあるものと考えられる。

4) また、他剤から切り替えて本剤を使用して有効であつたと思われる症例の把握が本剤を価値づける一面でもある。そのような症例は 7 例であつた。

次に、本剤の欠点としては、筋注時疼痛を訴えるものの少くないことである。この点については向後工夫を要する。

## 6) 外科

柴田清人

名古屋市立大学第 1 外科

京都大学第 2 外科、慶應大学外科、名古屋市立大学第 1 外科に於ける P<sub>12</sub> の臨床使用成績について申し述べる。

### 1) 臨床使用症例

本年 3月初旬より 5月末までの各種外科的感染症例で、年令は 8 才から 64 才に及んでいる。そのうちわけは癖、蜂窩織炎、感染性粉瘤、膿瘍熱性膿瘍、急性化膿性乳腺炎、骨髓炎、各種術後感染創、気管支肺炎、

肝臓膿瘍、破傷風その他膀胱炎、涙嚢炎等、計 64 例である。

### 2) 投与方法及び投与期間

総て経口投与を行ない、1 回の投与量は 250~500 mg で重症例では 1 日 2 g に及ぶものもあるが、大多数は 250 mg 宛 1 日 4 回である。投与期間は 3~4 日間のものが多いが、骨髄炎例では 23 日に及ぶものがある。

### 3) 病原菌とその感受性

之等症例から証明した病原菌は殆んどが葡萄球菌で 35 株あり、PC-G に対してはその半数 18 株が耐性を来し、残りの 17 株が感受性を有している。尚、この中 15 株は 2 剤以上の薬剤に耐性を示している。葡萄球菌以外の感染例、即ち大腸菌、腸球菌、*Pseudomonas* による感染例は総て無効である。

尚、最近 6 カ月間の我々の教室で分離した葡萄球菌の感受性分布は  $P_{12}$  に対しては 0.16~0.63 mcg/cc であり、DMPC の 0.8~1.6 mcg/cc に比して鋭い感受性を示している。

### 4) 自他覚症状の改善について

疼痛、発赤、浮腫、腫脹、分泌液、体温、全身状態等のうち何れか一つが明らかに改善したものを自他覚症状の緩解例とすると、その大多数が改善を見ている。しかし之等自他覚症状の総てが改善される迄には一定期間を要するものが多く、DMP-PC 注射投与時に比較すると臨床効果発現までにやや時間を要するようと思われる。

### 5) 臨床効果

自他覚的症状が速やかに改善され、或いは排膿を要せず治癒したもの或いは後に殆んど硬結を残さず治癒したものを著効例とすると計 10 例あり、その他の 47 例が有効例である。無効例は大腸菌、腸球菌、*Pseudomonas* 等の各感染例と *Staphylococcus epidermidis* の証明された術後感染創及び粉瘤の混合感染、火傷後の混合感染等計 7 例である。

### 6) 症例指示

症例 (1) 24 歳女、慶應大学の症例で肩胛部に 4×5 cm 大の瘻があり、Sulfa 薬の投与及び切開排膿を行なつたが更に炎症症状が伸展するので  $P_{12}$  を 500 mg 宛 6 時間に投与した所、3 g の使用で疼痛及び炎症々状が消退している。

症例 (2) 46 歳男、京都大学の脛骨々髄炎の症例で SM, CM, EM 等を使用していたが膿汁の排出が続くので、PRM-TC と共に  $P_{12}$  を 500 mg 宛 8 時間に投与した所、膿汁減少し創傷治癒が順調となつた。総投与量は 34.5 g である。

症例 (3) 39 歳男、名市大例、結核性膿胸患者で気管支造影術気管支肺炎を併発した。 $P_{12}$  を 1 日 1 g 及びネブライザーにより 250 mg 宛気管内に噴霧した所、

体温は下降し喀痰中に証明した多数のブ菌も速かに消失している。

症例 (4) 45 歳男、名市大例、特発性脱疽患者の右足切断後の感染創で KM の投与で効なく、 $P_{12}$  を 1 日 1 g 併用投与した所、約 10 日で体温は 37°C となり膿汁も著しく減少して來た。証明したブ菌は KM, DMPC,  $P_{12}$  以外は総てに耐性を示している。尚  $P_{12}$  使用後数回に亘りその感受性を調べているが、 $P_{12}$  に対する感受性に変化なく耐性獲得の様子はない。

症例 (5) 18 歳男、各市大例、約 1 カ月前下肢を負傷して感染した破傷風患者で  $P_{12}$  1 日 2 g 及び破傷風血清、その他の薬剤を併用した所、4 日で体温は下降し、強い痙攣発作、呼吸困難は消失した。

### 7) 膿汁中濃度

外科的創傷の分泌液、膿汁中には比較的良好に移行している。特に筋注例於てはその移行は良好である。

### 8) 手術創感染予防の為の局所投与について

手術時筋注用  $P_{12}$  を 125~250 mg を 5~10 cc の生食水に溶解して創内に注入し、術後感染の有無を検討した。使用総数 35 例で 1 例も感染を見ていない。DM-PC についても 48 例に手術創局所投与を試みたが 1 例も感染例は見ていない。

### 9) 副作用

我々の症例では悪心、口内悪臭、食思不振等を訴えたものがあつたが、何れも継続投与が可能であつた。PC-G にショックの既往がある 1 例には大型発疹の発現を見ている。

## 結語

外科的急性感染症、殊に PC-G 耐性菌性感染症には鋭い効果を示した。特に無菌手術の感染予防に使用した成績には著明なものがある。

## 7) 産婦人科

高瀬善次郎

日本医科大学真柄産婦人科教室

我々が集計した臨床成績は、京都府立医大、順天堂大学及び日本医大真柄教室の 3 教室の症例 45 例についてである。

このうち 26 症例は菌が検出されており、その主な起炎菌はブドウ球菌、連鎖球菌、嫌気性ブドウ球菌、グラム陰性桿菌であつた。

投与法は 1 日 1~4 g を経口投与し、全量 3~30 g に及んでいる。

また乳腺膿瘍 3 例には 1 日 250 mg の MPI-PC を局所に注入して効果をあげている。

これら 45 症例を症例別にわけてみると、産褥熱 5 例、附属器炎 7 例、卵管溜膿腫 3 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、結合織炎 2 例、骨盤腹膜炎 2 例、乳腺炎 10 例、膀胱炎 9 例である。

このうちバルトリン腺膿瘍の 1 例中 1 例、結合織炎の 2 例中 1 例、骨盤腹膜炎の 2 例中 2 例、膀胱炎の 4 例中 2 例、子宮癌手術後の腎孟膀胱炎 9 例中 4 例は無効であり、その他は有効であった。

次に有効であった 1, 2 の症例を示すと次のようである。

例 1 は京都府立医大の症例であつて、子宮筋腫のため腹式子宮全摘除術を行ない、術後の骨盤結合織炎に対して投与した症例である。

術後 Pyrrolidinomethyl-TC 及び Mycillin を投与したが効果がなく、MPI-PC 1 日 1 g、経口投与により注癒した症例である。

例 2 は順天堂大学の症例であつて、子宮附属器炎の患者に対して、同様 1 日 1 g、5 日間投与し、有効であった症例である。

次に、日本医大の入院患者から分離したコアグラーゼ陽性ブドウ球菌 10 株に対する各種 PC の試験管内阻止作用を検した成績を示す。即ち PC-G にては 20 mcg/ml 以上の耐性を示す菌株も、合成 PC には感受性を示し、特に MPI-PC では 5 mcg/ml の 1 株を除き、0.31~1.25 mcg/ml の間でよく発育を阻止した。

各教室別の有効率をみると、京都府立医大は 60%，順天堂大学 85.7%，日本医大 80.9% であり、平均 77.8% の有効率である。

副作用は食欲不振、恶心のあつたものが、経口投与の 42 例中 7 例、16.6% に見られたが、投与を中止することによって、この副作用も速やかに消失した。また注射では局所に疼痛があつた。

以上、産婦人科領域の感染症に MPI-PC を使用した成績を報告した。

成績を御送付戴いた京都府立医大、順天堂大学の各教室に感謝する。

## 8) 皮膚科

皮膚科領域における Methyl Phenyl Isoxazoly1 Penicillin の治験

樋口謙太郎

九州大学

本治験には京大、京府大、岡大、北大および九大の各皮膚科教室より提供されたものを纏めた。

### 1. 臨床治験

対象疾患は皮膚化膿症ないし 2 次感染であり、総数 49 例に試用し、うち有効 38 例で、有効率は 77% となる。主なる疾患についてみると、癌腫症では 29 例中 25 例有効（有効率 85%）で、大体 2~4 日にて発熱、腫脹、疼痛の減退を示し、3~8 日で略治ないし全治に至つている。他の薬剤の効果と比較するに、サルファ剤、テトラサイクリン系抗生物質およびペニシリン G には遙かに優れ、クロランフェニコール、エリスロマイシン、アルバマイシンとは相似の成績であった。用量は 1 日 1 g のものと 2 g 投与したものがあるが、両者の間に治癒成績に著しい差異を認めなかつた。

膿疱性痤瘡については、2 例の無効例がある。ただし使用日数がともに 5 日間であり、他の抗生物質の場合効果をあげるには 10~20 日を要するので、この無効は使用日数の不足によるものであろう。

蜂窩織炎 4 例では全例有効であった。しかし中 1 例は 1 g 投与で効果なく、3 g に增量して 3 日後に治癒している。他の 3 例も 2 g 以上が投与されていることから考えても他の化膿症に比して多量を要するようである。なお 2 例からはブドー球菌が培養されておらず、あるいは連鎖球菌によるものかも知れない。

湿疹その他類似疾患の場合の 2 次感染あるいは膿瘡ではよく効き、かつ 1 日 1 g で充分であるが、かかるものでは抗菌剤含有の軟膏療法でも有効である。

### 2. ペニシリン G 耐性菌感染と本剤の効果

病巣より分離したコアグラーゼ陽性ブドー球菌 16 株について液体培地による稀釈法によつて抗菌価をしらべると、ペニシリン G に対し高度に耐性を示す菌株でも、また感受性を示すものにも大体同程度、すなわち 1.7~0.2 mcg/ml の抗菌価を有した。このことは先に出たスタフシリソルに比してかなり高い抗菌価である。

臨床的にペニシリン G 耐性菌の感染例に用いて、31 例中 23 例、すなわち 65% の有効率を出していることは優秀といわねばならぬ。

### 3. 副作用について

胃腸障害を訴えたもの 2, 3 例をみた程度で、とくに著しいものではなく、またアレルギー反応をみない。ことにペニシリン アレルギーを有する 2 例に本剤の内服を試みたが、副作用の発現を認めなかつた。

## 9) 泌尿器科

Methyl-phenyl-isoxazoly1 penicillin の泌尿器科における応用

大越正秋

関東通信病院

## I. 症例総数

東京大学から 4 例、大阪医大から 10 例、虎の門病院から 13 例の治療成績の送付を受け、それに関東通信病院の 18 例の成績を合せて、45 例の成績をまとめてみた結果は次のとおりである。

## II. 症例の内訳とその治療成績

この 45 例の病名別による内訳とその有効例は、急性膀胱炎 24 例中 21 例、慢性膀胱炎 2 例中 1 例、単純性尿道炎 9 例中 7 例、淋菌性尿道炎 4 例中 2 例、前立腺炎 3 例中 3 例、腎孟炎 2 例中 1 例、血精液症 1 例中 1 例であつた。

有効例において、その投与量をしらべてみると、最高 24 g、最低 4 g、平均 7.7 g となつてゐる。

副作用のあつたものは、頭痛と、下痢の各 1 例、計 2 例 (4.4%) のみであつた。

## III 菌の種類とその消長

大腸菌が証明されたもの 22 例、そのうち治療後に菌が検鏡上消失したもの 18 例 (81.8%)、(培養では 17 例中 8 例消失)。

ブドウ球菌が証明されたもの 18 例、そのうち治療後に菌が検鏡上消失したもの 14 例 (77.8%) (培養では 4 例中 3 例消失)。

その他小球菌 4 例、乳糖非分解腸内細菌 2 例、淋菌 4 例となつてゐる。

## IV. 淋菌の抵抗性の上昇

ペニシリンに対して淋菌の抵抗性が高まつてきたといわれ、一方 Methyl-Phenyl-Isoxazolyl Penicillin は Procaine Penicillin G より制菌力が弱いためもあつて、本剤による治癒率はよくなく、例数は少ないが 50% にしかなつていない。

われわれが最近培養し得た 2 株でも阻止帯の幅が 30 mm と 27 mm で、これらから最小阻止濃度を換算してみると 0.15 と 0.3 u/ml となる。こういう換算法には問題があるにしても、以前のように 10 の -3 乗のオーダーのものからみれば、抵抗性が上昇していることは確実であろう。

このように抵抗性が上昇している一方、抗菌力の低くかつ血中濃度の上昇が確実でない M-P-I. Pen 内服剤を用いるということは、淋疾治療には不適当であるといえる。

また大腸菌の培養の結果をみても 17 例中消失したのは 8 例で半数にみたないということになつてゐる。

こういうわけであるから、各疾患により、各種あるペニシリン製剤のうち、それぞれに適当しているものを選んで用うべきである。

## 10) 眼科

三国政吉

新潟大学

Staphcillin-V の眼科領域における成績に就て報告する。

まず眼科における化膿性疾患の起炎菌として主なるものの 8 菌種に対する本剤の最小発育阻止濃度は K-W 菌 1.0 mcg/cc, M-A 菌 0.25 mcg/cc, 肺炎球菌 0.05~25 mcg/cc, デフテリー菌 1.0 mcg/cc, 淋菌 0.25 mcg/cc, 連鎖球菌 0.01~25 mcg/cc, ブドー球菌 0.25~0.5 mcg/cc, 緑膿菌 > 100 mcg/cc である。

これを PC, Syncillin 及び Staphcillin の成績と比較すると個々の菌種に対する抗菌力には多少の差はあるが、その抗菌スペクトルは略同様であるので従来の PC 適応の諸種感染症に対して応用されると考える。

次に本剤は PC 耐性ブドー球菌に対する作用が Staphcillin よりも強いとされておるので、眼化膿症患者より分離したコアグラーゼ陽性ブドー球菌 100 株についてその感受性を調査した。Staphcillin-V の感受性分布は全株 0.1~1.0 mcg/cc の範囲にあり PC や Syncillin, Staphcillin に較べ大変好感受性の成績である。

PC や Syncillin においては 100 u/cc 以上の高度耐性株がみられる。これら耐性株に対し Staphcillin-V はいずれも 0.1~1.0 mcg/cc で発育阻止を示している。Staphcillin では 2 株が 25 mcg/cc の耐性を示している。これに対し Staphcillin-V は 2 株とも感受性は 0.25 mcg/cc の成績である。従つて本剤は従来の PC 耐性ブドー球菌によく感受性を示し、又 Staphcillin よりも更に好感受性であることが実証されたわけである。

以上の諸事実から眼科領域においても本剤は広用範囲の広い抗生剤で特に耐性ブドー球菌に用い、すぐれた効果の期待できるものと考える。

次に血中濃度、前房水及び髄液内濃度の測定成績について述べる。

早朝空腹時本剤の 1 g 1 回経口投与後の血中濃度を健康成人 6 例に就て測定した。1 時間後に peak に達し、4 時間後殆んど測定不能の傾向である。

平均血中濃度は 1/2 時間値 4.5 mcg/cc, 1 時間値 7.3 mcg/cc, 2 時間値 2.2 mcg/cc, 4 時間値 0.1 mcg/cc, 6 時間値 0 の成績である。

前房水内移行の実験は 4 例に就て行ない、いずれも < 0.2 mcg/cc である。

髄液内移行の実験は 3 例に行ない、2 g 1 回経口投与後 1 時間後に 1 例のみ 0.3 mcg/cc の移行量を証明した