

シンポジウム 新 合 成 ペ ニ シ リ ン

司会 塩田憲三 (大阪市立大学医学部第1内科)

1) 新合成ペニシリンの概説

塩 田 憲 三

大阪市立大学医学部塩田内科

ペニシリン (PC) が FLEMING によつて発見され、1943 年頃から臨床に用いられるや、その抗菌力の強さと副作用の少ないことから、忽ち全世界に汎く賞用され、感染症治療の一大武器となり、かつ、その後につづく各種抗生物質開発のいとぐちとなつたことは周知の通りである。しかし、その抗菌スペクトルが比較的狭いこと、PC 耐性菌が発現してこれによる感染が多くなつて来たこと、更には当初には夢想もしなかつた強いアレルギー性副作用の存在等によつて、その応用範囲が甚しく狭められて来た。

抗菌物質開発の歴史が示すように、その努力は新しい抗菌物質の開発と同時に、既存のものに化学的改変を加えて新しい性質を附加しようとする方向に向けられている。

PC についても、その構造式は既に知られているので、これを改良する試みは色々なされ、特に純合成的に行わうとされたが、基の α -Amino-penicillanic acid を得ることが困難であつたために著しい進歩は得られなかつた。それでも 1957 年には完全な合成 PC が作られたが、その操作の複雑さは、これを製品の段階にまでもたらし得るものではなかつた。1959 年マサチューセツ工業研究所の SHEEHAN は醗酵法によつて、この α -Amino-penicillanic acid を容易に得ることを見出し、これを基に、これに種々な側鎖をつけることによつて、数百種の PC が合成され、試験管内試験を経て、その内の有望なものは動物実験に移され、さらにその一部が人体に試用されるに到つた。その選択の基準としては、1) ペニシリナーゼに安定なもの、2) 酸性メジウムに安定なもの、3) 従来の PC より抗菌スペクトルの広いもの等にあつたように思われる。

このようにして人体に試用されるまでに到つたものの最初のものが α -Amino-ethyl-PC (Syncillin, Synthe-pen, Maxipen) であつたが、これはペニシリナーゼに対する安定性の点で PC-G にやや優る程度であつた。次に出た Dimethoxy-phenyl PC (Staphicillin, Methicillin) が我々に提供されたが、これは筋注を主として経口投与は不能であつた。これらにつづいて、昭和 36

年夏頃から Methyl-phenyl-isoxazolyl PC (MPI-PC)、11 月頃から Phenoxy-propyl PC (PP-PC) 及び Aminobenzyl PC (AB-PC) が提供された。

前 2 者はペニシリナーゼに対して安定であり、しかも酸に対しても安定であるため、ペニシリナーゼ発生ブドウ球菌 (PC-G 耐性黄色ブドウ球菌の本態はペニシリナーゼ産生にある) にも有効であるし、且、経口投与で十分な効果が期待出来る。AB-PC は従来の PC の概念からはなれて、大腸菌、赤痢菌等にも極めて有望という特性がある。ただし、本剤はペニシリナーゼによつて破壊されるので、PC-G 耐性ブドウ球菌には無効であると想像される。

このように α -Amino-penicillanic acid を基に容易に多数の誘導体が作れ、予想外に新しい性質のものが既に 5 種も得られたことは、今後の PC の発展に多大の期待を抱かせるものである。

本日は、MPI-PC、DP-PC 及び AB-PC について夫々の演者から報告を頂き、各演者間の活発な討論を期待する。

2) Methyl-Phenyl-Isoxazolyl Penicillin について

三 木 文 雄

大阪市立大学医学部塩田内科

I. 緒 言

1928 年 FLEMING による発見以来、感染症の治療に多大の貢献をして来た Penicillin は、その使用例の増加と共に、これに対する耐性獲得菌が極めて増加しており、殊にブドウ球菌の大部分は Penicillin に耐性を示すに至つた。これらの Penicillin 耐性菌には、他の抗生物質が次々と使用せられて来ているが、Penicillin 以外の抗生物質に対する耐性も次第に増加し、耐性ブ菌感染症に関して、多くの問題が残されているのが現状である。

私共の病院の中央検査科に於て、過去 3 年間に病巣より分離したブドウ球菌の薬剤感受性の程度は、1959 年度に於て既に 91% が PC-G に対して耐性を示し、CM、EM に対する耐性も徐々に増加の傾向を示しており、この結果多剤耐性菌が次第に増加している。この事実は、黄色ブ菌のみについてみると更に顕著に認められ、1961 年度には、黄色ブ菌の 63% が PC-G、CM、EM、TC、Sulfa 剤の 5 剤に耐性を示している。

このような時期に、先程塩田教授の紹介にあつた如き、一連の耐性ブドウ球菌に抗菌力を示す PC が合成され、耐性ブドウ球菌感染症の治療に大きな期待がかけられている。

これらの新合成 PC のうち、Methyl-Phenyl-Isoxazolyl PC について、基礎的並びに臨床的研究を行なつた結果を報告する。

II. 化学的構造

本剤の化学的構造は Penicillin-G の Benzyl 基が 5-Methyl-3-Phenyl-4-Isoxazolyl 基に置換されたもので、6-Amino penicillanic acid と 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazole carboxylic acid より合成され、米国に於ては Prostaphlin、本邦に於ては Staphcillin V として市販されている。

以下、MPI-PC と省略する。

III. 実験成績

先ず、基礎的実験成績について述べ、最後に臨床成績を一括して報告する。

1. 吸収並びに排出

MPI-PC 250 mg, 500 mg 及び 750 mg を夫々 5~6 例の健康成人に服用させた後、時間的に採血し、その血清について、黄色ブドウ球菌 FDA 209 P を検定菌とし、重層法により MPI-PC 濃度を測定した。又服用 4 時間内の尿中排出量を同様の方法により測定した。又 1 例について、250 mg 1 回筋注時の血中濃度を測定した。

内服何れの場合も、各例可成りの差を示すが、殆んど総ての例に於て、血中濃度のピークは 1 時間後に認められる。1 回 750 mg 投与例は何れも最高血中濃度は 1 mcg/ml 以上を示す。500 mg 投与例では 3.2 mcg/ml を示すものも存在するが、最高値が 0.35 mcg/ml に止まるものもあり、250 mg 内服例では最高血中濃度が 1 mcg/ml を越えるものはわずかとなる。

内服 2 時間後の血中濃度は既に可成り低下し、4 時間後には 750 mg, 500 mg 投与群でも共に 0.2 mcg/ml 内外にすぎず、250 mg 投与例では既に大部分が検出不能になる。

尚 1 例ではあるが、筋注例の血中濃度も、同量の内服時に比して大差を示さず、内服によつても、本剤は可成り良好な吸収を示すことを表している。

以上の如く、本剤の血中よりの消失は極めて速やかであるが、一方尿中回収率は極めて低く、4 時間内に各投与群とも平均 7.8~10.18% に過ぎない。文献的にみても、8 時間までの回収率も 15% 内外に止まっている。従つて、速やかな血中濃度の低下は、尿中への排出にもとずくより、むしろその原因として、生体内での不活性化、又は組織への吸着、或いは又腎以外の部位よりの排

出が考えられる。この点に関して、2, 3 の検討を加えた。

Bristol 研究所に於て、マウスに MPI-PC を内服させた場合の臓器内分布の成績によると、投与 1 時間後に於て、血清内濃度は 0.6 mcg/ml 以下に減少しているが、肝に於ける濃度は 4.0 mcg/ml と他の臓器に比して可成り高い濃度を維持しており、MPI-PC と肝との密接な関係を推察させる。

更に肝障害高度の肝硬変症及び機械性黄疸患者に MPI-PC を投与した場合の血中濃度の推移は、健康人に同量の MPI-PC を投与した Control に比して極めて高い血中濃度を示しており、これ又本剤と肝との関係の大きなことを示唆するものと考ええる。

更に家兎の血清及び筋、腎、肝の Slice を MPI-PC 溶液に加えて 37°C に incubate すると、4 時間後に於て、肝 Slice を加えたものは -69% の MPI-PC 力価の低下を来す。

一方に於て、胆汁中への MPI-PC の排出状態を検討する目的で、総輸胆管結紮家兎に 5 mg/kg の MPI-PC を筋注し、血中停滞増加の有無を観察したが、正常 Control と差を認めなかつた。

又、胆のう炎患者に 1 日 2 g の MPI-PC を継続した場合の B-胆汁中の MPI-PC 濃度も 0.31 mcg/ml と、あまり大量の MPI-PC が胆汁中に排出されるとは考えられない成績である。

以上の実験成績と、先の臓器内分布の成績よりみて、血中濃度の速やかな低下は、多量の MPI-PC が肝に吸着処理されることに原因すると言ひ得よう。

何れにしても、1 回投与時は速やかに血中濃度の低下を来すが、次に継続投与時の血中濃度の推移を検討した。

即ち、肝機能及び腎機能正常者に 1 回 500 mg 6 時間毎、7~10 日継続投与時の血中濃度は、最高値が 1~2 mcg/ml に止まり、継続投与によつても、薬剤の蓄積は殆んど認められない。しかしながら、最高肝障害を伴つた胆嚢炎に 1 日 2 g 継続投与した例では常に 3 mcg/ml 内外を維持し、尿毒症に合併した腎盂炎に 1 日 1 g を継続投与した場合も健康者に比してやや高い血中濃度を維持するので、腎・肝障害を伴う場合には薬剤の蓄積について一応の考慮を払う必要があるものと考えられる。殊に、肝障害を有する場合は、本薬剤の肝に於ける濃度の高いことと併せて考えて、肝に対する障害の有無も長期間投与の場合は考慮する必要があると考えられる。

次に本剤の消化管よりの吸収に対する食餌摂取の影響をみる為に、3 例の健康者を選び、1 回 500 mg の内服を、食前、食後と cross over して行ない、血中濃度の

推移を比較した。3例中1例のみ食後投与時の血中濃度が食前投与に比してかなり低い成績を得たが、他の2例では両者の間に大差なく、食後投与によつても良好な吸収を示すと言ひ得る。

2. 細菌学的検査

1) 抗菌力

教室保存の PC-G 感受性菌に対する MPI-PC の抗菌力は、一般に PC-G に比して劣り、PC-G 感受性菌による感染症には PC-G を使用することが望ましいと考えられる成績を得た。

しかしながら、病巣より分離した菌種の MPI-PC 及び PC-G に対する感受性は、これと趣きを異にする。

病巣より分離した *Staph. aureus* 49 株、*Staph. epidermidis* 26 株に対する MPI-PC 及び PC-G の最少発育阻止濃度を MÜLLER-HINTON 培地を使用し、寒天稀釈法により測定した成績は次の如くである。

Staph. aureus は PC-G に対して、かなりの感受性を示すものも 5~6 株存在するが、それ以外の大部分、即ち *Staph. aureus* の 86% が PC-G の 10 u/ml 以上の耐性を示している。一方 MPI-PC によつては、0.25~1.0 mcg/ml で発育が阻止されるものが大部分である。

Staph. epidermidis は *Staph. aureus* に較べて PC-G に対する感受性を保有しているものがやや多い傾向にあるが、これ又 58% が 10 u/ml 以上の耐性を示す。MPI-PC に対する感受性は *Staph. aureus* と大差を認めない。

次にこれらブドウ球菌のうち、PC-G 耐性菌について、MPI-PC に対する感受性の分布をみると、やはり 1 mcg/ml 以下で発育を阻止されるものが大多数を占めている。

更にこれらブドウ球菌について、Disc 法による PC-G、SM、CM、EM、TC 及びサルファ剤の耐性獲得の程度と MPI-PC に対する感受性の相関を観察したが、上記 2 剤以上に多重耐性を示すものも、MPI-PC には、それらと無関係に良好な感受性を示している。

以上の如き試験管内の抗菌力よりみて、本剤の耐性ブドウ球菌感染症に対する効果が極めて大なることが観察されよう。

次に病巣分離連鎖球菌に対する MPI-PC 及び PC-G の抗菌力をみると、*Enterococcus* の多くは、MPI-PC の感受性が低く、最少発育阻止濃度 16 及び 32 mcg/ml 以上を示す。その他の連鎖球菌に対してはかなりの抗菌力を示し、0.5 mcg/ml 以下で発育を阻止されるものが約半数に存在する。しかし、PC-G の方が強い抗菌力を示すものもあり、連鎖球菌感染症に対する drug of choice が PC-G であるか、MPI-PC であるかは更に検

討を要するものとする。

Haemophilus に対する抗菌力は強く、0.5~0.06 mcg/ml を示すものが大部分である。

Gram 陰性桿菌には全く抗菌力を示さず、Gram 陽性桿菌も大多数は感受性を示さない。

2) 試験管内耐性上昇

Staph. aureus FDA 209 P 及び病巣分離の *Staph. aureus* 及び *epidermidis* 各 1 株、肺炎双球菌及び溶連菌各 1 株について、Brain-heart-infusion broth に MPI-PC を加え、MPI-PC 増量継代培養を行ない、試験管内耐性上昇の程度を観察した。

上記各菌の初代の MPI-PC に対する感受性は 209 P 及び病巣分離 *Staph. epidermidis* が 0.25 mcg/ml 病巣分離 *Staph. aureus* は 0.125 mcg/ml、肺炎双球菌及び溶連菌は共に 0.03 mcg/ml である。

ブドウ球菌は何れも段階的に耐性が上昇し、14 代目に於ける最少発育阻止濃度は 209 P 及び *Staph. epidermidis* は 16 mcg/ml、*Staph. aureus* は 4 mcg/ml に達する。一方溶連菌及び肺炎双球菌の耐性上昇は少なく、3~6 代目に夫々 0.06 mcg/ml 及び 0.125 mcg/ml まで上昇するが、その後は 15 代目まで耐性の上昇を認めない。

これらの試験管内耐性上昇ブドウ球菌は、PC-G 及び Dimethoxyphenyl-PC にも耐性が上昇するのを認めており、この点について、MPI-PC 耐性菌の Penicillinase 産生能等、更に検討を必要とする。

3. 臨床成績

初めに対象とした疾患を、主として内科的疾患に限らせて戴いたことをお許し願ひたい。

対象とした症例は、私共の教室で経験した 31 例に、各研究機関よりお送り戴いた 99 例を加え 130 例である。ここに貴重な症例を多数お送り下さつた各位に厚く御礼申上げる。

全症例のうち、83 例は呼吸器感染症で、他の 47 例は諸臓器感染症である。

これらの症例について、臨床的、細菌学的に完全治癒をみたものを著効、臨床的效果が一時的のもの或いは臨床的に軽快をみても細菌学的効果のみられないものを有効、効果の全くみられないものを無効とし、これに効果判定不能を加え、臨床効果を 4 段階に分けて検討した。

呼吸器感染症 83 例中、著効例の多いものは、急性咽喉炎 4 例中 4 例、扁桃炎 22 例中 17 例の如き軽症感染症の他に、急性肺炎 22 例中 16 例の著効が注目される。これに反して慢性気管支炎、気管支拡張症等の有効率は低く、肺化膿症、肺結核の混合感染等は効果が認められても、著効を呈するまでには至っていない。これは前 3 者

が MPI-PC に感受性を有する単一病原菌により惹起されていると考えられているのに反して、後の4つの疾患は多くの菌の混合感染に原因するものが多く、何れを起因菌とするか決定が困難であり、且 Penicillin の Spectrum 以外の菌が真の起因菌である可能性もあることが有効率を低めている1つの原因と考えられ、Spectrum の狭い抗菌剤の治療限界があるようにも思える。

呼吸器疾患以外の感染症では、耐性菌によるものが大部分を占める膿皮症が10例中全例著効を収めているのが注目される。次いで胆嚢炎、尿路疾患に有効例が多く認められる。敗血症5例及び亜急性心内膜炎4例のうち、著効をみたものは夫々1例宛に過ぎず、殊に亜急性心内膜炎は半数が全く効果を挙げていない。急性腹膜炎2例も無効に終り、これら劇症の感染症に対する本剤の使用については、更に検討を要するものと考ええる。

要するに治療効果を一括すると、130例中著効66例50.7%、有効33例25.4%、著効、有効を併せると99例76.2%となる。無効は22例16.9%、9例は効果判定不能である。

薬剤投与量と臨床効果との関係：先に述べた薬剤血中濃度及び病原菌の感受性よりみると、本剤の有効血中濃度を維持する為の投与量としては、少くとも1回500mg、4時間毎の投与が必要とみなされるが、実際の症例は1日3g以上の投与例は極めて少なく、1日1g内外の少量投与例が大多数を占めている。尚投与方法は一般に1日量を2~4回に分割投与されている。

急性咽喉炎、扁桃炎等の軽症感染症では、1g以下でも高率に著効が認められ、急性肺炎でも2.5g以下の投与が大部分であるが、その21例中15例に著効を認めており、殊に1.25g以下の少量投与例も大多数著効を収めている。気管支拡張症、肺膿瘍、膿胸等では、少量投与例に著効例殆んどなく、1日3g以上の大量投与例に有効例が多く認められ、疾患別の投与量について、更に検討を加える必要があるものと考ええる。

呼吸器疾患以外の諸臓器感染症では、胆嚢炎は1日2.5g以下で総て効果があり、殊に1.5~2.5g投与例3例に著効を認めることは、これらの症例中には、肝障害を伴うものもあり、先に述べた如く、それに伴って投与量に比して高い血中濃度を維持したものも存在することが有効率を高めた原因の1つかと考えられる。

尿路感染症では、本剤の尿中排泄の少ない点より、効果が少ないように考えられるが、事実は2.5g以下の投与例8例中5例に著効を認め、殊に1.25g以下の少量投与でも総て効果を認めている。

敗血症では2.5g以下の投与では効果があつても不確実であり、亜急性細菌性心内膜炎には総て3g以上の大

量が投与されているが、著効を得たもの1例にすぎず本剤による治療の限界を示している。

膿皮症では全例2.5g以下、6例は1.25g以下の少量投与であるが、総て著効を認めており、本疾患が主として耐性菌に起因していることよりみて、良好な成績と言えよう。

次に対象とした感染症より分離した原因菌と MPI-PC による治療効果との関係をみると、63例の菌感染症中29例は *Staph. aureus*、9例は *Staph. epidermidis*、他の25例は同定されていない。黄色菌感染症29例中著効例15例で、その内訳は急性肺炎4例、膿皮症5例、膿胸、敗血症、急性気管支炎、気管支拡張症、肺化膿症、腎盂腎炎各1例であり、有効の7例は慢性気管支炎2例、敗血症、肺化膿症、気管支拡張症、急性中耳炎、腎盂腎炎各1例である。無効の5例は気管支拡張症2例、慢性気管支炎、急性腹膜炎、術後化膿症各1例である。*Staph. epidermidis* によるもののうち、著効例は急性肺炎2例、腎盂腎炎2例で、無効3例は肺膿瘍、腐敗性気管支炎、気管支拡張症各1例であり、*Staph. epidermidis* を起因菌とすることに疑問がもたれる疾患である。同定されていない菌25例中15例が著効を収めているが、このうち5例は急性肺炎、5例は扁桃炎である。菌以外の細菌によるものは例数が少ないので特別の傾向を見出し得ないが、グラム陰性桿菌で著効を得たもの3例は肺炎、扁桃炎、胆嚢炎各1例であり、果して起因菌か否か疑問である。

次に63例の菌感染症のうち、感受性検査がなされている58例について、原因菌の PC-G 感受性と臨床効果の関係を検討した。PC-G に殆んど感受性を示さないか或いは完全耐性の菌感染症でも、本剤によつてかなりの効果なみられ、殊に PC-G 完全耐性菌による感染症38例中24例、63.2%に著効を認め、有効7例を加えると31例81.6%の有効率を示し、本剤が耐性菌感染症に極めて有効な薬剤であることを認めた。

以下、私共の教室で経験した症例を数例呈示する。

〔症例1〕51才女子、気管支喘息兼肺化膿症。39℃内外の弛張熱継続、喀痰中黄色菌陽性、感 性 検 査 で CP に感受性を認め、CP 1日1gの筋注を行なつたが無効、レ線所見も悪化し、MPI-PC 1日3gを併用、著効を収めた。

〔症例2〕51才男子、急性肺炎、喀痰中黄色菌陽性。MPI-PC 1日1gの少量投与に拘らず、初回投与数時間後より下熱、レ線所見も約2週間で改善した。

〔症例3〕65才男子、肺化膿症。喀痰中に *Staph. epidermidis* 証明。MPI-PC 1日1g投与で下熱、喀痰消失したが、胸部レ線所見では肋膜肥厚を残した。

〔症例 4〕 39 才男子，膿胸。約 1 カ月間 38°C 内外の弛張熱継続。その間 CP, KM, OM, SM 等何れも無効，胸腔穿刺液に耐性黄色ブ菌を証明。MPI-PC 1 日 3 g 投与により徐々に下熱，約 1 週間より全く無熱となり，胸部陰影も消失した。

〔症例 5〕 52 才男子，亜急性細菌性心内膜炎。血液培養で α -Streptoc. を証明。MPI-PC 1 日 3 g 投与により下熱，血中菌の消失をみた。

〔症例 6〕 36 才男子，亜急性細菌性心内膜炎兼肺結核。血液培養で α -Streptoc. を証明。MPI-PC 1 日 2 g 投与によりやや下熱傾向を示したが効果不十分，3 g に増量効果を認めた。

〔症例 7〕 47 才男子，胆嚢炎。本例は CP 1 日 1.5 g の投与によつても，約 1 カ月間 38°C 内外の弛張熱を持続したが，B-胆汁中に *Lactobacillus* を証明。MPI-PC 1 日 2 g 投与により翌日より下熱，著効を得た。

〔症例 8〕 20 才男子，腎盂腎炎。38~39°C の弛張熱あり，尿中 *Klebsiella* を証明。1 日 1 g の MPI-PC を投与，翌日より下熱したが，9 日目頃より再び発熱，*Klebsiella* も消失をみず，一時的有効に終つた。

〔症例 9〕 23 才女子，糖尿病兼フルンクロージス。顔面にフルンケル多発，38°C 内外の弛張熱あり，Mycillin 無効，膿中耐性ブ菌陽性。MPI-PC 1 日 1 g 投与により著効を取めた。

4. 副作用

臨床例 130 例中 8 例に悪心，嘔吐，3 例に発疹，3 例に注射局所の疼痛を認めたが，悪心嘔吐を来したものは大量投与例に多い。即ち 1.25 g 以下の少量投与例では 63 例中 2 例にすぎないが，3 g 以上の大量投与例 10 例中 3 例の高率に悪心嘔吐を認めた。

一方発疹は何れも少量投与により出現している。私共の経験した例で，PC-G 過敏症の患者に MPI-PC を経口投与し，何ら反応を示さなかつた症例もあるが，他方 PC-G に過敏症を有する健康者に血中濃度測定のため MPI-PC 500 mg を投与し，内服 20 分後頃より全身に発疹を来した例もあるので，本剤投与の場合は，一応従来の Penicillin 同様，過敏症の存在に注意すべきであるとする。

注射例 8 例中 3 例に投与の継続不能程度の強い局所痛を訴えており，本剤が経口投与によつても筋注時と大差のない血中濃度を示す点よりみて，経口投与可能例には筋注の必要を認めないと考えられる。

IV. 総括

1) MPI-PC は PC-G 及びその他の抗生物質に耐性を示すブドウ球菌の殆んど大多数に抗菌力を示し，耐性ブ菌感染症の治療に偉力を示すと考えられる。

2) ブドウ球菌は *in vitro* で比較的速やかに耐性が上昇し，このものは PC-G 及び DMP-PC に交叉耐性を示す。

3) 本剤の消化管よりの吸収は極めて良好であり，食事摂取によつても吸収には殆んど影響が認められない。

4) 健康人に投与した場合は比較的速やかに血中より消失し，体内蓄積のおそれは少ない。尿中回収率は極めて低く，血中濃度の速やかな低下は尿中排泄によるより肝に於ける組織との吸着に原因すると考えられる。

5) 健康人に投与した場合の血中濃度及び本剤の抗菌力よりみて，有効血中濃度を維持するためには，少くとも 1 回 500 mg 4 時間毎の投与が必要と考えられるが，臨床成績よりみると，1 回 250 mg 6 時間毎の投与によつても効果を収めることが多い。

6) 臨床治療成績は，単一菌に起因する急性感染症では，他の抗生物質の無効例でも，本剤によつて著効を収めるものが多い。敗血症，腹膜炎等の劇症感染症は，副作用の関係で大量投与が困難で，有効率は低い。

7) 副作用として，大量投与例に悪心嘔吐を認めるものが多い。皮膚発疹等の過敏症を示す例もあり，本剤使用時には一応 Penicillin としての注意を要する。

8) 以上の結果，MPI-PC は耐性ブ菌感染症の治療に有用な抗生物質の 1 つであると考えられる。

終りに本シンポジウム参加の機会を与えられました会長 楠井教授に厚く御礼申し上げる。又終始御指導御鞭撻を戴いた恩師 塩田教授に対して心から御礼申し上げる。更に御協力を戴いた教室並びに中央検査科の諸氏に感謝する。又，本研究に際して，多量の Staphicillin V の供与を賜つた万有製薬の御好意に感謝の意を表する。

3) Phenoxypropyl Penicillin について

藤 本 安 男
関西医大第一内科

I. 緒言

最近，酸に対して安定で，内服で高い血中濃度を示し，更に Penicillinase に安定な合成 Penicillin が次々と開発されつつある。

Phenoxypropyl Penicillin もその 1 つで，Phenoxyethyl Penicillin より更に高い血中濃度を示し，且つ Penicillinase に対しても更に安定であると報告されている。私は Phenoxypropyl Penicillin について基礎的，臨床的研究をしたので，その結果を Penicillin G, Penicillin V, Phenoxyethyl-Penicillin のそれと比較検討して報告する。

Penicillin の測定は、枯草菌を用いる帯培養法によつた。尚、Penicillin 名は次の如く略記する。

Penicillin GPC-G
 Penicillin VPC-V
 Phenoxyethyl PenicillinPE-PC
 Phenoxypropyl PenicillinPP-PC

II. Penicillinase に対する安定性

耐性ブドウ球菌は、その産生する Penicillinase によつて PC に抵抗する。Penicillinase に安定な PC 剤は、耐性ブドウ球菌にも有効なはずである。私は PC-G、PE-PC 及び PP-PC の Penicillinase に対する安定性を試験管内で、比較検討してみた。使用した Penicillinase は東京顕微鏡院製である。PC 及び Penicillinase は pH 6.0~7.0 の蒸留水に溶解し、一定時間 37°C のフラスコに入れて Penicillinase を作用せしめ、後ただちに 100°C の沸騰水中に 3 分間入れて Penicillinase を不活性化してから残存 PC を測定した。尚すべて Penicillinase を含まない PC 溶液を同様に所置して之を対照とした。PC の濃度 100 u/ml に対し、Penicillinase 100 u/ml とすると、37°C 1 時間で、PC-G は 1.6% に、PE-PC は 38% に、PP-PC は 48% に力価が低下し、37°C 3 時間で PC-G は 0 に、PE-PC は 17% に、PP-PC は 41% に低下した。即ち PP-PC は PC-G や PE-PC より遙に Penicillinase に安定である。しかし、Penicillinase を 1,000 u/ml にすると 37°C 1 時間で、すべて 0 になるから、PP-PC の Penicillinase に対する安定性も絶対的なものでないと言える。

III. ブドウ球菌に対する最低発育阻止濃度

最近、本学中央検査室で分離した病巣ブドウ球菌 50 株について、最近発育阻止濃度 (MIC) を測定した。50 株中、40 株は *Staph. aureus*、10 株は *Staph. epidermidis* である。MIC の測定方法は、ブイヨンによる Penicillin の 2 倍希釈系列を作り、ブドウ球菌は 1 試験管に約 1/20 白金耳を加えた。PC-G と PP-PC の MIC を比較すると、25 u/ml 以上の高度耐性は PC-G に多く、全般的には PP-PC の MIC の方が低濃度であつた。しかし Penicillinase に対する PC-G と PP-PC の安定度の相違程の MIC の開きは認められなかつた。

IV. PP-PC の臓器内濃度

体重 200~300 g のラットを用い、体重 g 当り 15 u の PP-PC をビニールゾンデで経口投与し、30 分、1 時間、2 時間後に瀕血致死せしめ、各臓器の 5 倍稀釈エマルジョンを作り、Penicillin の濃度を測定した。又同時に血清中濃度も測定した。同じ実験を 5 回行ない、平均値をとつた。PC-V、PE-PC についても同様に実験した著者の成績と比較すると、血中濃度は PC-V が最低で、

PE-PC と PP-PC の間には大差がないが、各臓器内濃度は大差があり、PP-PC の臓器内濃度は他のそれより極めて高く、PP-PC が臓器に強い親和性を有していることを示している。

V. 人体に於ける PP-PC の血中濃度

成人に早朝空腹時に、PP-PC 250 mg (約 35 万単位) を服用させ、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間目に採血して測定した。内服剤の常として、血中濃度は相当個人差があるが、12 例の平均値は、1 時間 6.90 u/ml、2 時間 3.97 u/ml、3 時間 3.34 u/ml、4 時間 1.17 u/ml、6 時間 0.59 u/ml であつた。即ち 250 mg 1 回服用で 6 時間は有効血中濃度が証明される。之を PC-V 40 万単位、PE-PC 40 万単位内服時の血中濃度と比較すると、PP-PC は遙かに高い血中濃度を示し、且長時間持続する。

VI. 臨床使用成績

扁桃炎、肺炎、気管枝炎、気管枝喘息混合感染、胆嚢炎の合計 9 例に、1 日 750 mg から 1,500 mg を 4~14 日間投与し、1 例を除き有効であつた。副作用はない。

VII. 結 論

- 1) PP-PC は PC-G、PE-PC より Penicillinase に安定である。
- 2) 最近分離した 50 株のブドウ球菌の PC-G 及び PP-PC の MIC を比較した。
- 3) ラットの臓器内濃度は、PP-PC が最高で PE-PC、PC-V の順である。
- 4) 人体血中濃度は PP-PC 最も高く、次いで PE-PC、PC-V の順である。
- 5) PP-PC を臨床に使用した。副作用は認めない。

4) Aminobenzyl Penicillin について

伊 藤 文 雄

大阪大学医学部山村内科

Aminobenzyl penicillin は化学的には 6[D(-)- α -amino phenylacetoamido] penicillanic acid で、一般名は Ampicillin、製品名は Penbritin (英国)、Viccillin (日本) などと呼ばれている。

Beecham Research Lab. で 6-Aminopenicillanic acid が Penicillin の母核として単離精製することに成功して以来、これから出発して新しい Penicillin 製剤をつくらうという試みがなされた。すなわち 6-Aminopenicillanic acid までは自然の酵発によって微生物につくらせ、それから先は人工的に合成の力を借りて、自然の酵発では出来ないような Penicillin 誘導体を合成しようとしたわけ

である。この意味で、合成 Penicillin は半合成 Penicillin というのが正しいと考えられる。このような合成 Penicillin をつくる主な目標は次の如くであった。

1) Penicillin の副作用、特に過敏症の出来るだけ少ない、出来得れば全くない薬剤をつくること。遺憾ながらこの意図は達せられず、Aminobenzyl Penicillin の場合も、Penicillin 過敏症の人には禁忌である。

2) Penicillin 耐性菌、殊に Penicillin 耐性ブドウ球菌にも有効な薬剤をつくること。Penicillin 耐性は Penicillinase が大きな weight をもって考えられているが、この観点からみれば、Penicillinase の作用をうけない新 Penicillin 剤をつくるということになる。この目標に沿ったものとして、2,6-Dimethoxyphenyl Penicillin, 5-Methyl-3-phenyl-6-isoxazolyl Penicillin などが作られたが、Aminobenzyl Penicillin は Penicillinase の作用をうけ、Penicillin 耐性菌には無効である。

3) 従来の Penicillin G のもつ抗菌スペクトルよりも広い抗菌スペクトルをもつた薬剤をつくること。この意味では Aminobenzyl Penicillin は合成 Penicillin 製剤としては画期的なものといえる。すなわち Penicillin G の抗菌スペクトルに加うるにグラム陰性桿菌に対しても奏効するものである。

各種細菌に対する試験管内発育阻止力をみると、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、*N. catarrhalis* に対しては、Penicillin G よりは弱い、Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP) よりは強い抗菌力を示す。しかし Penicillin G 耐性ブドウ球菌には無効である。グラム陰性桿菌に対しては、大腸菌、赤痢菌、*Salmonella* に対し、Penicillin G の 10 倍、TC, CP と同程度の抗菌力を示す。試験管内抗菌スペクトルからみれば、Aminobenzyl Penicillin は従来の broad spectrum antibiotic に劣らない広域性抗生物質ということが出来る。

阪大第三内科の入院患者において、鼻分泌物、喀痰、化膿巣から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 95 株について Penicillin G および合成 Penicillin に対する耐性を検した。1 mcg 以上を耐性とする Penicillin G に対しては、感性和耐性の比率は約 50% づつである。Aminobenzyl Penicillin に対しては感性的約 70%、耐性的約 30% であるが、2,6-Dimethoxyphenyl Penicillin, 5-Methyl-3-phenyl-6-isoxazolyl Penicillin に対しては、殆んどが感性的で、耐性菌は極く僅かにすぎない。この耐性の関係を Penicillin G と各合成 Penicillin の間でプロットして、それぞれの関係をみると、Penicillin G と Phenoxypropyl Penicillin あるいは Aminobenzyl Penicillin との間には交叉耐性が存するが、Penicillin G と 2,6-Dimethoxyphenyl Penicillin あるいは 5-Me-

thyl-3-phenyl-6-isoxazolyl Penicillin との間には交叉耐性は存在しないと考えられる成績を得た。

Aminobenzyl Penicillin は酸、アルカリには安定であるが、水には溶けにくく、中性で約 10% が溶けるにすぎない。従つて注射に出来ないが、内服は可能であり、速やかに吸収されて、有効血中濃度に達する。STEWART らの報告では、250 mg 1 カプセルの内服で、投与後 1 時間で平均 2.19 mcg/ml の血中濃度を示し、4 時間後も有効濃度を持続した。尿中には投与後 6 時間以内に投与量の約 1/3 を証明した。北大鳥居内科の成績でも同量の内服で 2 時間後に最高血中濃度平均約 1.4 mcg/ml を示し、4 時間後も 1 mcg/ml 以上を持続している。また尿中へは 8 時間までに約 39% が証明されている。これらの成績から、普通の感染症であれば 250 mg 6 時間毎の投与で十分であると思われる。

臨床成績については、STEWART らの報告では大腸菌感染を含む 8 例の尿路感染症の患者に用いて、全例に臨床的、細菌学的の改善をみているが、ネズミチフス菌感染を含む腸内感染では菌陰転がみられず、これは腸内での吸収が早い、腸の下部まで及びにくいためであろう。この *Salmonella* による腸内感染を例外として、その他の感染症には試験管内抗菌スペクトルと平行した臨床効果を得、全例 28 例に大した副作用をみなかったことと併せ考え、本剤は broad spectrum antibiotic として有用な殺菌性 Penicillin 剤であると結論している。

わが国での内科方面の成績は、われわれの内科ほか 7 施設の成績が集計されたが、総計 30 例で、呼吸器疾患 13 例、肝、胆道感染症 3 例、尿路感染症 4 例、赤痢 4 例、猩紅熱 4 例、大腸炎、咽頭炎、扁桃腺炎、皮膚化膿症各 1 例である。投与方法は 1 日 1 g 以上が大部分で、投与期間は 8 日以内が殆んどであった。

臨床効果は各疾患それぞれ有効例が 2/3 以上にみられたが、グラム陽性球菌に有効なほか、赤痢菌、大腸菌などのグラム陰性桿菌にも有効であった。但し Penicillin 耐性ブドウ球菌に対する効果は悪かった。

副作用は 4 例に不快な嘔気、1 例に胃部不快感、嘔気、1 例に胃部膨満感、1 例に嘔吐をみたが、どれも軽度で重篤な副作用はみられなかった。

以上を総括して、Aminopenicillin は broad spectrum antibiotic として有用な薬剤であると考えられる。未だ症例数や観察期間が短いので正確な評価は出来ないが、感じとしては、TC や CP のような従来の broad spectrum antibiotic と較べると少し落ちるように感じる。しかし合成 Penicillin として、このような broad spectrum なものが得られたことは劃期的なことであり、さらに優秀な薬剤の出現を期待してもよいものと考えられる。