

Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin に関する研究

青河寛次・松下光延・元林 篤

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：徳田源市教授)

(昭和 38 年 8 月 2 日受付)

Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin (MCI-PC) は、英国 Beecham 研究所で発見された新しい製剤であり、その化学名は Sodium 6 (3-*o*-Chlorophenyl-5-methylisoxazole-4-Carboxamide) Penicillanate monohydrate (商品名：Orbenin, Methocillin-S, 略号：BRL 1621) である。われわれは、合成 Penicillin に関する一環の研究として、MCI-PC の臨床的検討を以下のように試みたので報告する。

I. 血中濃度ならびに抗菌作用

A) 血中濃度

Sarcina lutea ATCC 9341 を被検菌とする鳥居氏重層法により、本剤経口、経皮投与時の血中濃度を求めた。すなわち、MCP-PC 1 回 250 mg 経口投与時には、7 例平均値が 30 分値：1.23 mcg/ml であるが、1 時間後 Peak を作り、2.17 mcg/ml となり、2 時間値は 30 分値にほぼ等しく、以下急激に低下し、6 時間値は痕跡程度となる。この値を cross over した MPI-PC 同量投与時と較べると、Peak は 1 時間値で等しいが 1.49 mcg/

ml で前者が高く、全般に MCP-PC がすぐれ、1.5 倍程度に相当する。

500 mg 経口投与時には、30 分値：3.84 mcg/ml、1 時間値：4.80 mcg/ml であるが、6 時間値は僅かであり、MPI-PC に較べると 250 mg 内服時にほぼ等しい推移を示す。

MCP-PC 1,000 mg 経口投与時には、さらに高い血中濃度を示し、Peak level に当る 1 時間値：8.53 mcg/ml である。

表 2 MCI-PC 500 mg 経口投与時の血中濃度

薬剤	症例	体重 (kg)	血 中 濃 度 (mcg/ml)				
			30分	1時	2時	4時	6時
MCI-PC 500 mg Per os	No.1	62	3.2	4.0	2.4	<1.0	<1.0
	No.2	43	7.5	9.5	3.8	<1.0	<1.0
	No.3	57	2.4	3.7	2.1	<1.0	<1.0
	No.4	55	3.0	3.2	1.5	<1.0	<1.0
	No.5	49	2.8	3.0	1.7	<1.0	trace
	No.6	38	4.1	5.4	3.0	1.4	1.1
	No.7	41	3.9	4.8	2.7	<1.0	trace
	Mean		3.84	4.80	2.46	<1.0	trace
MPI-PC 500 mg Per os	No.1	62	2.5	2.8	0.9	trace	trace
	No.2	43	1.9	3.9	1.7	0.2	0.1
	No.3	57	1.4	2.5	1.2	0.3	0.1
	No.4	55	4.7	5.3	2.4	0.5	0.2
	No.5	49	1.7	3.5	1.5	0.3	0.2
	No.6	38	3.5	5.2	2.7	0.8	0.4
	No.7	41	2.7	3.4	1.3	0.2	trace
	Mean		2.63	3.80	1.67	0.33	trace

表 1 MCI-PC 250 mg 経口投与時の血中濃度

薬剤	症例	体重 (kg)	血 中 濃 度 (mcg/ml)				
			30分	1時	2時	4時	6時
MCI-PC 250 mg Per os	No.1	56	1.2	2.2	1.2	<1.0	trace
	No.2	48	1.1	1.9	0.9	<1.0	trace
	No.3	46	1.8	3.0	1.5	<1.0	<1.0
	No.4	58	0.9	2.1	1.0	<1.0	trace
	No.5	44	0.9	1.2	1.3	<1.0	trace
	No.6	42	<1.0	2.0	1.5	<1.0	trace
	No.7	51	1.8	2.8	1.4	<1.0	<1.0
	Mean		1.23	2.17	1.26	<1.0	trace
MPI-PC 250 mg Per os	No.1	56	0.7	1.3	0.5	0.2	trace
	No.2	48	0.8	1.6	1.1	0.5	0.2
	No.3	46	0.9	1.4	0.7	0.2	trace
	No.4	58	0.4	1.7	1.2	trace	trace
	No.5	44	0.6	1.4	1.0	0.2	trace
	No.6	42	0.9	1.5	1.1	0.2	trace
	No.7	51	0.8	1.5	0.9	0.2	0.2
	Mean		0.73	1.49	0.93	0.20	trace

表 3 MCI-PC 1,000 mg 経口投与時の血中濃度

薬剤	症例	体重 (kg)	血 中 濃 度 (mcg/ml)				
			30分	1時	2時	4時	6時
MCI-PC 1,000 mg Per os	No.1	62	5.7	9.4	5.6	1.3	<1.0
	No.2	43	3.9	6.2	3.7	<1.0	<1.0
	No.3	57	5.2	8.7	4.5	1.2	<1.0
	No.4	55	6.2	9.8	5.2	1.5	<1.0
	Mean		5.25	8.53	4.75	1.20	<1.0

表 4 MCI-PC 250 mg 筋注時の血中濃度

薬剤	症例	体重 (kg)	血 中 濃 度 (mcg/ml)			
			30分	1時	2時	4時
MCI-PC 250 mg i. m.	No. 1	56	2.8	1.6	<1.0	trace
	No. 2	48	3.5	2.0	<1.0	trace
	No. 3	46	3.1	2.1	<1.0	trace
	No. 4	58	4.2	2.7	<1.0	trace
	Mean		3.4	2.1	<1.0	trace
MPI-PC 250 mg i. m.	No. 1	56	3.2	1.9	0.3	trace
	No. 2	48	4.1	2.8	0.6	trace
	No. 3	46	2.5	1.3	0.4	trace
	No. 4	58	2.9	1.7	0.6	0.2
	Mean		3.2	1.9	0.5	trace

表 5 MCI-PC 500 mg 筋注時の血中濃度

薬剤	症例	体重 (kg)	血 中 濃 度 (mcg/ml)				
			30分	1時	2時	4時	6時
MCI-PC 500 mg i. m.	No. 1	62	5.2	2.1	1.0	<1.0	trace
	No. 2	43	8.9	5.0	1.4	<1.0	<1.0
	No. 3	57	6.4	3.2	1.0	<1.0	trace
	No. 4	55	4.9	2.2	1.4	<1.0	trace
	Mean		6.3	3.1	1.2	<1.0	trace
MPI-PC 500 mg i. m.	No. 1	62	5.4	2.3	1.0	0.7	0.4
	No. 2	43	8.5	3.7	1.2	0.5	trace
	No. 3	57	6.5	3.3	1.2	0.7	0.2
	No. 4	55	4.4	2.1	0.9	trace	trace
	Mean		6.2	2.9	1.1	0.4	trace

表 6 MCI-PC 治療成績

氏名	年令	臨床診断	投与法	投与日数(日)	総量(g)	分離菌	効果	副作用	備考	
1	M. N.	22才	急性産褥性乳腺炎	経口	6	6		なし		
2	Z. H.	25	急性産褥性乳腺炎	経局注	5	10	病ブ菌	+	注射部位疼痛(+) 硬結(+)	穿刺排膿
3	T. H.	35	帝切後発熱	経口	8	12		+	なし	
4	K. K.	生後5日	新生児膿皮症	筋注	3	1.5	病ブ菌	+	なし	
5	H. S.	3	新生児膿皮症	筋注	4	2.0	病ブ菌	+	なし	
6	T. O.	6	新生児膿皮症	筋注	3	0.75		+	なし	
7	H. K.	6	新生児気道感染	筋注	4	2		+	アレルギー疹	
8	S. O.	1	新生児肺炎	筋注	5	5		+	なし	
9	A. N.	64才	慢性尿道膀胱炎	経口	5	10	病ブ菌	-	なし	
10	K. S.	42	子宮癌1期術後腎盂膀胱炎	経口	5	10	病ブ菌, グラム(-)菌	-	なし	
11	Y. M.	31	急性子宮付属器炎	筋注 腹腔内散布	5 1	10 0.5		+	注射部位疼痛(+) 硬結(-)	
12	K. A.	28	亜急性子宮付属器炎	経口	2	8		-	なし	

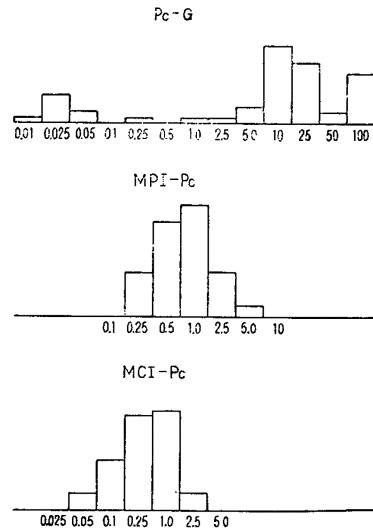
このように MCP-PC は、250 mg より 1,000 mg までの検索範囲では、経口投与量の増加に伴い血中濃度の上昇ならびにその Prolongation が認められた。

一方、本剤を筋注すると、250 mg 投与4例の平均は、30分値：6.3 mcg/ml, 1, 2時間値：3.1, 1.2 mcg/ml であるが、両群共に cross over した MPI-PC との間に差異を認めない。500 mg 筋注時にも表5に示すごとく、ほぼ同様傾向を示した。

B) 分離株の薬剤感受性

昭和37年11月より38年6月までの間に、われわれが臨床材料から分離した病原ブドウ球菌50株につき、

図1 病ブ菌の感受性ヒストグラム



MCI-PC に対する感受性を測定した。検索方法は、新鮮分離株を 10^{-6} 程度菌量接種したブイヨン培地に、薬剤を 0.01~100 mcg/ml まで 13 段階に希釈系列を作り、37°C 24 時間培養結果により判定した。

その成績は、図 1 のヒストグラムに示すようで、MCI-PC に対しては 0.25 mcg/ml を中心に 0.1~0.5 mcg/ml に 88% が分布した。一方、MCI-PC は、0.5~1.0 mcg/ml を中心に 0.25~2.5 mcg/ml に 96% が集中分布しているから、これは MCI-PC にほぼ近い感受性分布である。これに対し、PC-G は測定域に広く存在しているが、ことに 10~25 mcg/ml に 50%、100 mcg/ml に 18% が相当し、合成 PC に比べ耐性株の多いことがわかる。

II. 臨床成績

A) 治療効果

治療対象は、表 6 に示すようで、産褥乳腺炎、帝王切開後発熱、新生児感染、尿路感染、子宮附属器炎の計 12 例で、このうち 5 例から病原菌を分離している。

薬剤投与方法は、成人に対しては 1 回 250 mg づつ毎 6 時間隔で経口投与を主としたが、時に筋注剤を 500~1,000 mg 局所投与をもあわせ行なった。新生児に対しては症状の軽重に従がい、1 回 62.5~250 mg を毎 6 時間隔筋注するのを原則とした。投与開始 48 時間後までに主要所見が好転した例を著効とし、5 日までに好転した例を有効、それ以後の経過をたどる例を一応無効と判定した。

(1) 産褥乳腺炎 (症例 1, 2)

共に急性症の 2 例に有効であった。例えば症例 1 は、産褥 26 日頃から右乳房緊満し、圧痛著明で舌状突起を伴う発赤を呈し、発熱 (37.8°C)、白血球数 9,800 を示していたが、本剤 1g 投与開始翌日から、速かに症状の軽快した典型例である。

(2) 帝王切開分娩後発熱 (症例 3)

図 2 症例 3 帝王切開分娩後発熱

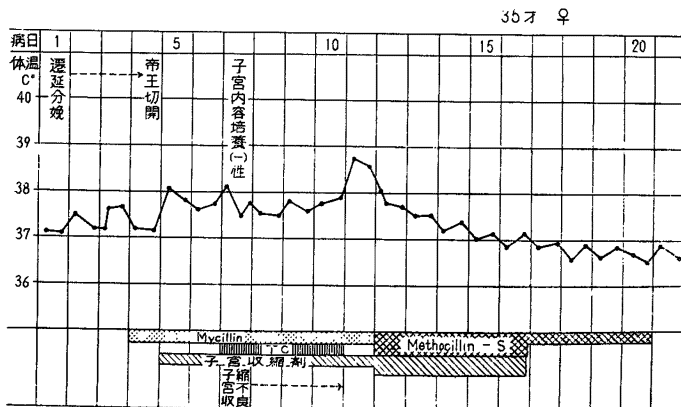


図 3 症例 8 新生児肺炎

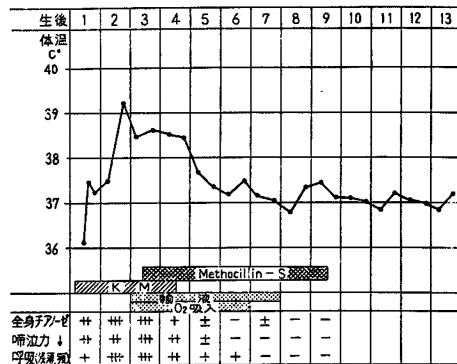
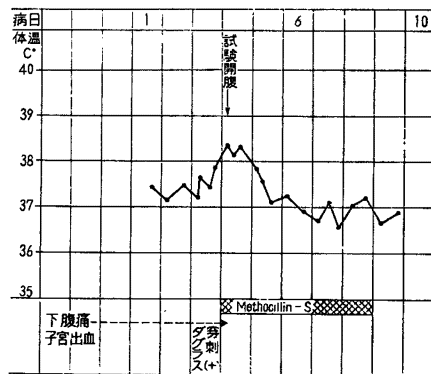


図 4 症例 11 急性子宮附属器炎



感染予防のため、Mycillin を術後継続投与していたのであるが、37.8°C の発熱をしたので本剤 1 日 1g 内服を行ない、投与 3 日目にはほとんど平熱となつた。

(3) 新生児膿皮症 (症例 4~6)

生後 3~6 日目の新生児の院内感染 3 例に、本剤 1 回 62.5~125 mg づつ筋注したところ、いずれも 2, 3 日で膿疱がほとんど消褪するに至つた。

(4) 新生児呼吸器感染 (症例 7, 8)

生後 6 日目および生直後よりの呼吸器感染に対し、本剤筋注は良好な結果をえた。新生児肺炎に卓効を示した症例 8 は、本剤投与 18 時間目頃から発熱 (39°C) が低下しはじめ、チアノーゼ・呼吸促進なども改善された。

(5) 尿路感染 (症例 9, 10)

尿中には本剤が相当大量排泄されるから、感受性菌による尿路感染にも当然その効果が期待される。しかし自験した慢性炎および膀胱麻痺を伴う 2 例は、尿中

細菌消失の有無にかかわらず、いずれも無効に終つた。

(6) 子宮付属器炎 (症例 11, 12)

症例 11 は、子宮外妊娠を疑つて試験開腹を行なつたほど急性激症であつたが、しかし、MCI-PC 500 mg の腹腔内散布をも併施し効果をえている。

B) 投与時随伴現象

経口投与時には、胃腸症状その他何らかの障害をも伴わなかつた。

筋注時には、注射部位に疼痛、硬結を来した場合があり、また生後 6 日目の新生児が粟粒大紅斑を胸腹部、四肢に多発し、アレルギー疹と思われ注目される。

む す び

1. MCI-PC の経口、経皮投与後の血中濃度を MPI-PC と比較した結果、みるべき成績を示した。また最近分離したブ菌の薬剤感受性を測定した。

2. 産婦人科領域の諸種感染 12 例に本剤を投与し、良好な結果を得た。

3. Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin (MCI-PC) は合成 PC のなかでも極めて有力なすぐれた薬剤

と思われる。

本論文の要旨は、昭和 38 年 6 月、大阪市における第 11 回日本化学療法学会総会で発表し、その後若干例数を補足したものである。

徳田教授の御指導、御校閲を感謝する。

参 考 文 献

- 1) NAYLER, J. H. C., LONG, A. A. W., BROWN, D. M., ACRED, P., ROLINSON, G. N., BATCHELOR, F. R., SHIRLEY STEVENS & SUTHERLAND, R.: *Nature* 195; 1264, Sept. 29, 1962
- 2) SMITH, J. T., HAMILTON-MILLER, J. M. T. & KNOX, R.: *Nature* 195; 1300, Sept. 29, 1962
- 3) KNUDSEN, E. T., BROWN, P. M. & ROLINSON, G. N.: *Lancet* 632; Sept. 29, 1962
- 4) STEWART, G. T., *et al.*: *Lancet* 635, Sept. 29, 1962
- 5) LOWBARY, E. J. L. & MILLER, R. W. S.: *Lancet* 640; Sept. 29, 1962
- 6) 第 11 回日本化学療法学会総会シンポジウム発表 (昭和 38 年)