

皮膚科領域における Methyl chlorophenyl isoxazolyl Penicillin (Methocillin S) の使用経験

立花和典・早川実

京都大学医学部皮膚科教室

(主任：太藤重夫教授)

(昭和 38 年 7 月 31 日受付)

合成 PC の進歩はめざましく、新製品が次々と登場している。我々は先に Phenoxyethyl Penicillin, Methyl phenyl isoxazolyl Penicillin (MPI-PC) の皮膚科領域における使用経験を発表した。今回更に Methyl chlorophenyl isoxazolyl Penicillin (MCI-PC, Methocillin S) を使用する機会を得たので、その菌感受性、血中濃度、臨床効果及び副作用について報告する。尚感受性については PC-G と MPI-PC、血中濃度については MPI-PC の値と比較して述べる。

I. 菌感受性

膿皮症患者病巣より分離した菌 39 株に対する PC-G, MPI-PC 及び MCI-PC の最少発育阻止濃度 (MIC) を測定した。菌 39 株中コアグラゼ陽性のもの 26 株、陰性のもの 12 株である。各 PC は Heart infusion 培地 (Difco) に 100, 50, 25, 12.5, 5, 2.5, 1.25, 0.5, 0.25, 0.125, 0.025, 0.0125 mcg/ml (MPI-PC, MCI-PC) 又は u/ml (PC-G) の濃度段階に分けて混入し、菌接種後 18 時間培養した後に判定した。

成績を表 1 に示す。

PC-G の MIC は 0.0125 u/ml より 100 u/ml 以上の広範囲に亘り菌株による差が著しい。大別すれば MIC 0.0125 u/ml 以下の高度感受性のもの 4 株、0.125 u/ml より 1.25 u/ml 迄の比較的感受性のもの 10 株、2.5 u/ml 以上の耐性のもの 23 株である。MPI-PC の MIC は 0.0125 mcg/ml より 1.25 mcg/ml の範囲にあり、その中の多くは 0.25 と 0.5 mcg/ml に集中する。MCI-PC の MIC は 0.025 mcg/ml より 0.5 mcg/ml の範囲にあり、その多くは 0.25 と 0.5 mcg/ml に集中する。

従って MCI-PC と MPI-PC の菌感受性は殆んど同じであると云えよう。

次に MCI-PC と PC-G の菌感受性を比較してみる。

PC-G 0.0125 u/ml で発育を阻止される菌 4 株は MCI-PC では 0.125 mcg/ml でその発育を阻止し得た。即ち PC-G 高度感受性菌に対しては PC-G は明らかに MIC-PC より菌発育阻止作用が優つている。

逆に PC-G 100 u/ml 以上でもその発育を阻止出来なかつた菌 7 株は、MCI-PC の 0.5 mcg/ml で 6 株、0.125 mcg/ml で 1 株夫々発育を阻止し得た。即ち PC-G 耐性菌に対して MIC-PC は 0.5 mcg/ml 以内でその発育を阻止し得る。即ち感受性であり得る。この場合注意すべきことは MIC-PC は PC-G 高度感受性菌には多くの場合 0.125 mcg/ml でその発育を阻止し得るが、PC-G 耐性菌には 0.5 mcg/ml で始めてその発育を阻止し得ることが多い。

NAYLER 等は臨床的に最近分離した菌 382 株を用い、PC-G, MPI-PC 及び MCI-PC の抗菌力を比較している。PC-G 感受性 152 株 (MIC 0.05 mcg/ml 以下) の大多数は MPI-PC 及び MCI-PC の 0.12 mcg/ml を中心に 0.05~0.25 mcg/ml の濃度でその発育を阻止される。PC-G 耐性 230 株 (MIC 0.12 mcg/ml 以上) の大多数は MPI-PC の 0.25 mcg/ml を中心に 0.12~1.25 mcg/ml, MCI-PC の 0.25 mcg/ml を中心に 0.12~0.5 mcg/ml の濃度でその発育を阻止されている。私の成績は NAYLER 等の成績と大体一致している。

以上、菌感受性について述べたが、菌以外の細菌感受性は MCI-PC は PC-G より相当劣る。我々の実験では *Escherichia coli B* に対する MIC は PC-G で 1.25 u/ml, MCI-PC で 12.5 mcg/ml, 枯草菌 (PCI) に対する MIC は PC-G で 0.25 u/ml, MCI-PC で 0.5 mcg/ml であつた。

NAYLER 等、KNUDSEN 等によれば *Strep. β-hemolytic* に対する MIC は PC-G の 0.002~0.005 mcg/ml, MCI-PC の 0.05~0.1 mcg/ml, 同様に *Strep. viridans* に対し PC-G の 0.002~0.5 mcg/ml, MCI-PC の

表 1 菌 39 株に対する各種 PC の MIC (数字は株数を示す)

濃度*	100	50	25	12.5	5	2.5	1.25	0.5	0.25	0.125	0.025	0.0125
PC-G	7		6	1	8	3	2		3	5		4
MPI-PC							6	18	10	1	1	3
MCI-PC								16	15	6	2	

* PC-G は u/ml, MPI-PC, MCI-PC は mcg/ml (=1.6 u/ml)

0.1 mcg/ml, *Sarcina lutea* に対し PC-G の 0.005 mcg/ml, MCI-PC の 0.025 mcg/ml 等の如くである。その他 *Strep. pneumoniae*, *Strep. faecalis*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Salm. typhi*, *Salm. typhimurium* 等に対しても MCI-PC は PC-G より抗菌力は劣っている。

II. 血清中濃度

葡萄菌 209 P 株を使用し、重層法により血清中濃度を測定した。

1) 500 mg 1 回内服時の血清中濃度

MCI-PC 500 mg を健康男子 4 名に朝食の 1 時間後に、夫々内服せしめ、30 分、1、2、3、5 時間後に採血した。

Cross over 法により MPI-PC の血清中濃度の測定を行ない、MCI-PC のそれと比較した。

MCI-PC は内服後 30 分、1、2、3、5 時間で 4 名平均値が夫々 0.6、1.018、1.15、0.563、0.129 mcg/ml の濃度を示した。MPI-PC は夫々 0.912、1.008、0.723、0.533、0.305 mcg/ml であった。最高血清中濃度は MCI-PC 1.15 mcg/ml, MPI-PC 1.008 mcg/ml で僅かに MCI-PC の方が高い。両剤共内服後 30 分より 1 時間で最高血清中濃度になり、2 時間までは持続するが、3 時間後には略々半減し、5 時間後には殆んど消失する。

KNUDSEN 等の報告をみると、MCI-PC 内服による血清中の最高濃度は空腹時内服では 1 時間値にあり、夫々 26 名以上の平均値は 250 mg では 3.6 mcg/ml, 500 mg では 9.1 mcg/ml, 1,000 mg では 18.7 μ g/ml である。又 cross-over 法により MCI-PC と MPI-PC の各 500 mg 内服による血清中濃度の比較を行ない、空腹時内服においては、19 名平均で、何れも 1 時間後に最高濃度に達し、MCI-PC では 8.9 mcg/ml, MPI-PC では 4.9 mcg/ml, 非空腹時内服においては 10 名平均で、何れも 2 時間後に最高濃度を示し、MCI-PC では 6.0 mcg/ml, MPI-PC では 3.5 mcg/ml である。

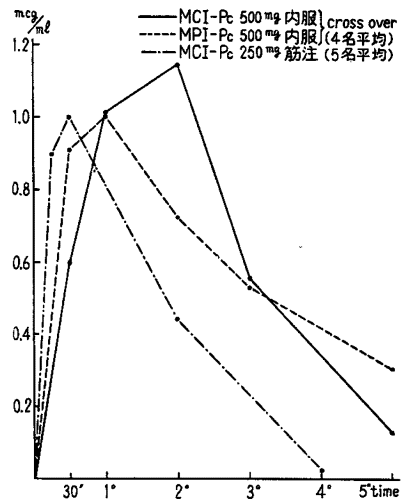
2) 250 mg 1 回筋注による血清中濃度

MCI-PC 250 mg を健康男子 5 名の上膊部筋肉内に注射し、血清中濃度を測定した。

5 名平均で 15 分 0.9, 30 分 1.004, 1 時間 0.792, 2 時間 0.44, 4 時間 0.023 mcg/ml の血清中濃度を示した。最高血清中濃度は注射後 30 分で 1.004 mcg/ml であり、MCI-PC 500 mg 内服のそれに略々匹敵するが、時間的には 15 分から 30 分で速かに高濃度に達し、1 時間では尚高濃度を維持しているが、2 時間後には略半減し、4 時間後には殆んど消失する。

KNUDSEN 等によれば MCI-PC 500 mg 筋注により、30 分 15.0, 1 時間 15.0, 2 時間 8.1, 3 時間 3.4,

図 1 血清中濃度



5 時間 2.0 以下 mcg/ml の血清中濃度である。尚 Cross-over 法による MPI-PC の血清中濃度は夫々の時間で 15.4, 8.9, 2.8, 1.1, 0.2 以下 mcg/ml である。

KNUDSEN と我々の MCI-PC の血中濃度には相当の開きがある。又前回我々は MPI-PC の血清中濃度を測定し、5 名平均でその最高濃度は 3.4 mcg/ml であったと報告した。今回の我々の実験の約 3 倍の値を示している。一般に抗生物質の血清中濃度測定に当つては、個人差、測定時の個体の条件及び実験の条件等に左右され多少その値を異にするのは止むを得ない。しかし KNUDSEN と我々の MCI-PC 500 mg 内服時の血清中濃度の 6~8 倍の差、又我々の前回と今回の MPI-PC 500 mg 内服時の血清中濃度の 3 倍の差を個体側にのみ求めるのは困難である。今後検討したい。

III. 臨床成績

葡萄菌感染症患者に MCI-PC の 1 日 2g (少数例には 1g) を 4 回に分けて内服せしめた。その成績を第 3 表に示す。即ち癰 5 例、癰腫症 3 例、汗腺膿瘍 2 例、蜂窩織炎、毛嚢炎、膿痂疹、瘰癧の夫々 1 例、合計 14 例に

表 2 臨床成績

	著効	有効	無効	合計
癰	3	2		5
癰腫症	1	2		3
汗腺膿瘍	1	1		2
蜂窩織炎	1			1
毛嚢炎		1		1
膿痂疹		1		1
瘰癧	1			1
合計	6 (43%)	8 (57%)		14 (100%)

使用し、著効 6 例 (43%)、有効 8 例 (57%) の優れた成績を得た。2, 3 代表症例を挙げて述べる。

症例 1 21 才, 女, 瘤

3 日前より右下腿伸側に有痛性発赤を来し始め、増強して来た。初診時局所は 10×12 cm の発赤、腫張を示し疼痛著しく歩行困難な状態にあつた。体温 38.2°C。MCI-PC 2.0 g の内服を開始し、翌々日には中央口より排膿し始め、又局所の発赤疼痛著明に減退すると共に完全に下熱した。6 日目には中央に排膿口を残すのみとなり、炎症症状はみられない。著効と判定す。尚局所より得た黄色葡萄菌に対する最少発育阻止濃度は PC-G で 100 u/ml 以上、MPI-PC 及び MCI-PC で夫々 0.5 mcg/ml、又 3 濃度ディスク法による感受性は EM(卅)、LM(卅)、CP(卅)、TC(+), SM(+), KM(卅)、Sul(-) であつた。

症例 2 20 才, 男, 毛囊炎

半年前より前頭部、頭頂部の毛囊に一致して膿疱を次々と新生する。Sul, PC, EM を用い治療したが、用いている期間は或程度膿疱の新生を抑制するが、長期間使用すると効果が減ずる。血糖及び血糖負荷試験正常。局所より得た黄色葡萄菌は 3 濃度ディスク法により EM(卅)、LM(卅)、CP(卅)、TC(+), SM(卅)、Sul(+) の感受性である。又 PC-G の最少発育阻止濃度は 2.5 u/ml、MCI-PC と MPI-PC のそれは共に 0.25 mcg/ml である。

MCI-PC 1 日 1 g を 3 日間内服せしめたが、完全に膿疱の新生を抑制することは出来ない。1 日 2 g に増量したところ、膿疱の新生は全く中止したが、尚局所には発赤が瀰漫性に認められる。投薬中止後 3 日目には膿疱の新生を来し始めた。有効程度。

かかる慢性再発性毛囊炎や瘤腫症に対しては抗生物質のみで全治せしめることは困難であり、生体側における発生素因の改善に努力が向けられなければならないが、抗生物質の効果を他の抗生物質と比較する場合、かかる症例で行なうと臨床的效果の比較が可成り明確に出来る。更にかかる症例を追記する。

症例 3 32 才, 男, 医師, 瘤腫症

2 年半前より身体所々に次々と瘤を生ずる。種々の抗生物質を用いて治療したが、瘤の新生を抑制することは

出来ない。最近ではこの瘤の生じ始めに極めて初期ならば CP 250 mg 1 回の内服で吸収治癒せしめ得るが、他の抗生物質やサルファ剤では瘤の発展を防ぐことが出来ず無効である。

3 日前より鼻翼左側部に小さい有痛性の毛囊性丘疹を生じ、周囲に少し硬結を触れたので MCI-PC 500 mg を 4 時間間隔で 2 回服用したところ、そのまま吸収治癒した。その 1 週間後右鼻翼が発赤、腫張し、軽度の疼痛があり、前回のものより重篤な感じがあつた。直ちに MCI-PC 500 mg 1 回内服したところ矢張りそのまま吸収治癒した。著効と判定す。

以上、本剤は葡萄菌感染症に極めて効果的であり、PC 耐性葡萄菌感染症に対しても有効であることが特徴である。我々の上記臨床例中 7 例が耐性葡萄菌感染症であり、その何れの症例にも著効又は有効であつた。

IV. 副作用

本剤の内服 20 例、注射 5 例を通じて、アレルギー性の副作用は全く認められなかつた。しかし次の如き欠点を認めた。

内服による場合：1 例は内服翌日口中にスప్పパイものがあがると訴えたが、内服を続行した所、翌日にはその症状は殆んど消失しており、更に内服の続行が可能であつた。尚 1 例は 2 才の膿瘍症の患者で、カプセルのままでは内服し得ないので、カプセルをはずして砂糖やその他の好物と共に摂取せしめようとしたが、苦味の為か内服し得なかつた。

注射による場合：血中濃度測定の為 MCI-PC 250 mg 1 本上膊筋肉内に注射した 5 人のうち、4 人が注射後約 1 時間程度迄局所の中程度疼痛を訴えた。

結 語

MCI-PC を皮膚科領域において使用する機会を得たので、葡萄菌感受性、血中濃度、臨床効果及び副作用について述べた。尚 MPI-PC のそれらと比較した。

本剤は PC 耐性葡萄菌感染症に対し有効である。

参 考 文 献

- 1) SMITH 等 : Nature 195, 1300 (1962)
- 2) NAYLER 等 : Nature 195, 1264 (1962)
- 3) KNUDSEN 等 : Lancet i, 632 (1962)
- 4) SIMMONS 等 : Lancet i, 634 (1962)