

Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin による

下部尿路ブドウ球菌感染症の治療

市川 篤二・新島 端夫・寺 脇 良 郎

東京大学医学部泌尿器科教室

(昭和 38 年 7 月 31 日 受付)

緒 言

尿路感染症に於てブドウ球菌の占める位置はグラム陰性桿菌群に次いで重要であり、各種薬剤に対する耐性ブドウ球菌の出現は、他の各科領域に於ると同様注目されるに至っている。我々は今回、新合成ペニシリンである Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin を尿路ブドウ球菌感染症患者に使用する機会を得たので、ここに臨床成績と共に若干の基礎的実験成績を報告する。

実 験 成 績

1) 吸収及び排泄

肝腎機能正常な成人男子 3 例に早朝空腹時本剤 250 mg を内服せしめ、1~6 時間後に採血、採尿し、cup plate method によりこれら資料中の濃度を測定した。使用培地は heart infusion agar, 使用標準菌株は *Staphylococcus pyogenes* var. *albus* SP-al-1 である。結果は第 1 表の如くであり、又第 1, 2 図はこれら 3 例の血清中並びに尿中濃度の平均値を示したものである。即ち血清中濃度の最高値は内服後 1 時間にあつて 2.8~4.2 mcg/ml (平均 3.6 mcg/ml) を示し、6 時間後には 0~0.9 mcg/ml を認めるのみである。又、尿中濃度の最高値は 1~2 時間後にあり、1 時間後 41~52 mcg/ml (平均 47 mcg/ml), 2 時間後 38~59 mcg/ml (平均 50 mcg/ml) を示した。そして 6 時間後の尿中に於てなお平均 5.0 mcg/ml の濃度を認め、6 時間尿中回収率は 9.0~12.0% (平均 10.1%) であつた。

2) 抗菌力

最近当教室に於て尿路感染症患者より分離されたコアグララーゼ陽性ブドウ球菌 6 株について、本剤及び Penicillin -G, Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline, Kanamycin に対する感受性試験を行なつた。即ち heart

第 1 表 Methyl chlorophenyl isoxazolyl Penicillin 250 mg 内服後の血中並びに尿中濃度

例	投与方法	時間				尿中回収率 (6時間)	
		濃度 (mcg/ml)	1	2	4		6
1	経口 250mg	血清中濃度	3.7	1.8	1.3	0.9	9.0%
		尿中濃度	52	38	18	2.7	
2	経口 250mg	血清中濃度	4.2	2.6	1.5	0.9	12.0%
		尿中濃度	49	59	21	7.4	
3	経口 250mg	血清中濃度	2.8	1.4	0.8		9.3%
		尿中濃度	41	53	21		

図 1 250 mg 内服後血清中濃度 (平均値)

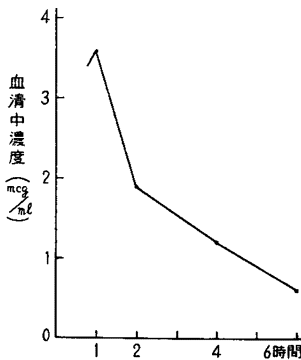
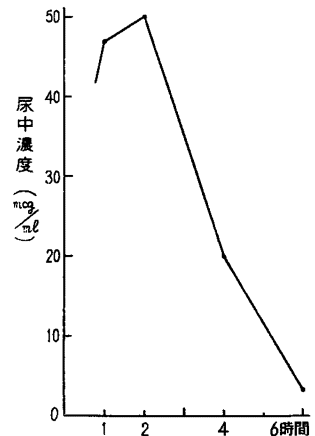


図 2 250 mg 内服後尿中濃度 (平均値)



第 2 表 コアグララーゼ陽性ブドウ球菌株に対する各種抗生剤の最小阻止濃度

最小発育阻止濃度例	MCI-PC (mcg/ml)	PC-G (u/ml)	SM (mcg/ml)	CP (mcg/ml)	TC (mcg/ml)	KM (mcg/ml)
1	0.49	6.25	15.6	15.6	31.2	3.9
2	3.9	12.5	31.2	15.6	15.6	3.9
3	0.25	6.25	62.5	62.5	7.8	3.9
4	0.25	3.12	15.6	7.8	15.6	3.9
5	0.98	12.5	31.2	31.2	3.9	3.9
6	0.49	25.0	3.9	7.8	1.95	3.9

MCI-PC: Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin

PC-G : Penicillin G

SM : Streptomycin

TC : Tetracycline

CP : Chloramphenicol

KM : Kanamycin

第3表 ブドウ球菌感染症に対する MCI-PC の臨床成績

症例	年齢・性	病名	本剤投与前治療	MCI-PC			効果	副作用
				投与方法	症状改善までに要した日数	投与総量		
1	27 〇	急性尿道炎		経口 250 mg × 2/日	9	7 g	著効	—
2	47 〇	急性尿道炎		経口 250 mg × 2/日	12	6	著効	—
3	24 〇	慢性尿道炎		経口 250 mg × 2/日	7	3.5	有効	—
4	40 〇	尿道及び前立腺炎		筋注 250 mg × 1/日	7	1.75	有効	—*
5	22 ♀	尿道及び子宮頸管膈炎		経口 { 前半 250 mg × 2 後半 250 mg × 4/日		15	無効	—
6	20 〇	急性尿道炎	Panfuran 750 mg × 4	筋注 250 mg × 1/日		0.5	不明	—*
7	54 〇	慢性前立腺炎	KM 1.0 × 16	経口 250 mg × 4/日		14	不明	—
8	26 〇	慢性前立腺炎	CP 1.0 × 7	経口 250 mg × 2/日		9	不明	—

infusion agar 培地を用い、平板稀釈法により上記6種抗生剤の最小発育阻止濃度を測定した。接種菌量は $10^8 \sim 10^9$ /ml を含む菌液を上記平板に画線塗抹したもので、37°C 18 時間培養後、菌の発育を見ない最低濃度を以つて最小発育阻止濃度とした。結果は第2表の如くである。即ち殆どどの菌株は Kanamycin を除く他の4剤に耐性であるに拘らず、本剤は1例を除き1 mcg/ml 以下の極めて低い濃度で菌の発育を阻止した。

臨床成績

対象は尿道炎4例、前立腺炎3例(中1例は尿道炎を併発)、子宮頸管膈炎1例(尿道炎を併発)、計8例であり、分離菌種は全て Penicillin-G 耐性ブドウ球菌である。効果の判定基準は、分泌物中の白血球、細菌の陰性化並びに症状の消失せるものを著効、これらの何れかにかなりの改善を見たものを有効、何らの改善を見ぬものを無効とした。第3表に示す如く、これら8例に対し、本剤1日250 mg 筋注(2例)又は、0.5~1.0 g を内服(6例)せしめ、判定可能であつた5例中、著効2例、有効2例であり、子宮頸管膈炎の1例のみが無効であつた。効果発現までに要した投与量及び日数は、1.75~6.0 g (平均3.9 g)、7~12 日(平均8.7 日)である。尚、3例の判定不能例については、症例6では膿分泌の減少、症例7及び8では菌の陰性化が一時的に見られたが、他に全く改善の徴候がないので、敢て有効としなかつたものである。副作用に関しては、筋注例2例に於て注射部位に若干の疼痛、軽度硬結を24 時間後まで認め

た他は、臨床的に特記すべきことは何ら見られなかつた。但し、注射時の本剤の溶媒は注射用蒸留水である。

総括

我々は Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin を使用し、次の如き実験並びに臨床成績を得た。

1) 本剤はブドウ球菌の発育を極めて低い濃度で阻止し得る。このことは他の抗生物質に対する耐性株についても同様であり、又 Penicillin-G との交叉耐性も見られない。

2) 250 mg 内服による血清中濃度はかなり低いが有効濃度には達し得るものであり、一方尿中濃度はかなり高く、内服後6 時間まで有効濃度を持続し得る。このことは本剤が尿路ブドウ球菌感染症に有効なることを物語っている。

3) 8例のブドウ球菌感染症患者に本剤を使用し、判定可能例5例中4例に有効な成績を得た。

4) 特記すべき副作用は何ら認められなかつた。筋注例に見られた注射部位の疼痛、硬結は、溶媒を生理的食塩水に変更することにより軽減せしめた。

以上より、Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin は、臨床的に十分使用し得る薬剤であると考えられる。

参考文献

- 1) 市川篤二、他：第10回日本化学療法学会総会特別講演抄録。Chemotherapy 11, 75, 1963
- 2) 西村洋司：日泌尿会誌 53, 265, 1962
- 3) メトシリン文献集。明治製菓提供