

Methylchlorophenylisoxazolyl-Penicillin にかんする研究

上田 泰・長谷川 勢・松本文夫
中村 昇・斎藤 篤・野田 一雄

東京慈恵会医科大学上田内科

(昭和 38 年 8 月 12 日受付)

I. ま え が き

1957 年 SHEEHAM らが 6-Aminopenicillanic acid の合成に成功して以来、多くの誘導体が創製され、従来の Penicillin 剤には見られない特徴ある種々の合成 Penicillin が完成された。就中、耐性ブ菌用合成 Penicillin にかんしては Dimethoxyphenil-Penicillin (以下、DMP-PC と略) の登場をみて以来、薬剤の改良研究が盛んにおこなわれ、DMP-PC の欠点ともいうべき酸に対する不安定性を是正し、PC-G 耐性ブ菌に対する感受性もより良好で、かつ経口投与も可能な Methylphenylisoxazolyl-Penicillin (以下、MPI-PC と略) が登場し、さらに MPI-PC より酸に対して安定であり、高い吸収率をもつといわれる Methylchlorophenylisoxazolyl-Penicillin (以下、MCI-PC と略) と相次いで創られ、わが国にも導入された。

MCI-PC にかんする研究は第 11 回日本化学療法学会総会のシンポジウムとして全国研究諸施設の基礎的、臨床的研究成績が発表されたが、われわれは本剤について 2, 3 の実験を試みたのでその成績を以下にのべる。

II. 成 績

1) コアグララーゼ陽性ブドウ球菌に対する抗菌力

呼吸器系感染症患者の喀痰あるいは鼻咽腔粘膜より分離したコアグララーゼ陽性ブ菌の本剤に対する感受性分布を普通寒天平板希釈法により測定した。接種菌量はブイヨン 18 時間培養菌液 1 白金耳で、培地上に画線状に塗抹し、37°C 24 時間培養して、その最少発育阻止濃度をもつて感受性とした。結果は表 1 および図 1 に示すごとくで、分離ブ菌 38 株の感受性は 0.05~5.0 mcg/ml に分布し、2.5 mcg/ml 以下の感受性を示す菌株は 37 株 (97.3%) あり、0.5 mcg/ml のものが 14 株を占め、もつとも多い。

また同時に DMP-PC, MPI-PC に対する感受性を測定して、本剤のそれと比較検討したが、DMP-PC では 0.09~9.0 mcg/ml に感受性が分布し、2.25 mcg/ml 以下の感受性を示すものは 33 株 (86.8%) で、0.9 mcg/ml の感受性を示すもの 18 株、2.25 mcg/ml のもの 12 株ともつとも多く、感受性に 2 つの山が認められる。

MPI-PC では 0.21~8.5 mcg/ml に感受性分布があ

り、2.1 mcg/ml 以下の感受性を示すものは 34 株 (89.4%) で、0.21 mcg/ml のものが 13 株みとめられた。

以上の成績からこれら 38 株のコアグララーゼ陽性ブ菌に対する本剤の抗菌力は DMP-PC, MPI-PC のそれよりやや優る傾向がうかがわれた。

2) 肺炎球菌に対する抗菌力

呼吸器系感染症患者の喀痰より分離した肺炎球菌の本剤に対する感受性は表 2 のごとくで、実験方法は pH 7.8 の血液寒天を用い、倍数希釈法により測定した。接種菌量はブドウ糖ブイヨン 18 時間培養菌液の 1 白金耳で、塗抹後 37°C 24 時間培養し、最少発育阻止濃度をもつて感受性とした。

本剤に対する肺炎球菌 18 株の感受性分布は 0.1~1.0 mcg/ml で、DMP-PC の 0.002~0.4 mcg/ml, MPI-PC の 0.04~0.85 mcg/ml と比較して感受性にやや鈍な傾向が認められた。

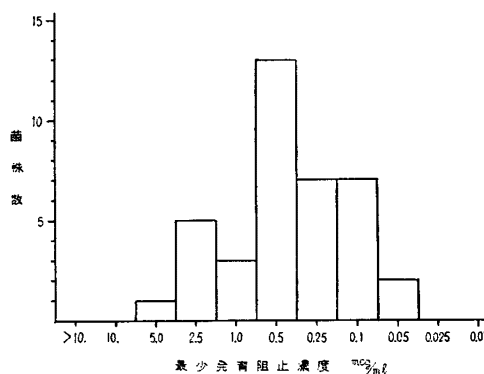
3) 血中濃度

健常者成人 5 例を対象として、cross over により、経口投与は投与後 1, 2, 4, 6 時間、筋注は注射後 30 分、1, 2, 4, 6 時間の血中濃度を検定菌に溶連菌を用いた鳥居・川上氏重層法によつて測定した。

a. 経口投与

本剤の 250 mg 1 回経口投与 (早期空腹時) の血中濃度は 1 時間値 0.34~1.26 mcg/ml, 平均 0.92 mcg/ml,

図 1 MCI-PC の感受性分布
コアグララーゼ陽性ブドウ球菌 38 株



2時間値 1.08~1.53 mcg/ml, 平均 1.51 mcg/ml, 4時間値 痕跡~0.86 mcg/ml, 平均 0.22 mcg/ml で, 6時間後は全例とも血中に認められなかつた。また 500 mg 1 回経口投与では 1 時間値 6.46~7.84 mcg/ml, 平

均 6.99 mcg/ml, 2 時間値 5.88~6.72 mcg/ml, 平均 6.55 mcg/ml, 4 時間値 0.36~1.54 mcg/ml, 平均 0.98 mcg/ml, 6 時間値は 1 例が 0.57 mcg/ml の濃度を示した他は血中より証明出来なかつた。

表 1 MCI-PC に対するコアグラエゼ陽性細菌の感受性

菌株番号	感受性 (MIC)			
	MCI-PC (mcg/ml)	DMP-PC (mcg/ml)	MPI-PC (mcg/ml)	PC-G (u/ml)
1	0.1	0.9	0.21	0.16
2	0.1	0.9	0.21	83
3	0.5	0.45	2.1	0.16
4	0.1	2.25	0.21	42
5	0.1	0.9	0.21	>166
6	5.0	2.25	2.1	4.2
7	2.5	2.25	2.1	1.6
8	2.5	0.9	4.2	>166
9	2.5	4.5	4.2	83
10	0.05	4.5	2.1	0.16
11	1.0	4.5	2.1	0.08
12	0.05	0.09	0.21	0.04
13	0.25	0.9	0.21	83
14	2.5	2.25	4.2	>166
15	0.5	2.25	8.5	83
16	0.5	2.25	0.42	0.42
17	0.1	0.9	0.21	83
18	0.5	2.25	0.85	>166
19	1.0	2.25	0.85	0.16
20	0.25	2.25	0.42	>166
21	0.25	0.9	0.85	>166
22	2.5	9.0	0.85	0.42
23	0.5	2.25	0.42	8.3
24	0.5	0.9	0.42	>166
25	0.5	2.25	0.42	42
26	0.1	0.9	0.21	>166
27	0.25	0.9	0.21	>166
28	0.5	0.9	0.42	>166
29	0.5	0.9	0.42	0.08
30	0.25	0.9	0.21	16
31	0.1	0.45	0.21	0.08
32	0.5	0.9	0.21	>166
33	0.5	0.9	0.85	>166
34	1.0	9.0	2.1	0.83
35	0.5	0.9	0.42	>166
36	0.25	0.9	0.21	>166
37	0.5	0.9	0.85	42
38	0.25	2.25	0.42	>166

b. 筋注

本剤 250 mg 1 回筋注の血中濃度は 30 分値 1.40~

表 2 MCI-PC に対する肺炎球菌の感受性

	感受性 (MIC)			
	MCI-PC (mcg/ml)	DMP-PC (mcg/ml)	MPI-PC (mcg/ml)	PC-G (u/ml)
1	0.25	0.04	0.04	0.016
2	0.25	0.08	0.21	0.016
3	0.25	0.08	0.21	0.016
4	0.1	0.008	0.02	0.0008
5	0.25	0.08	0.21	0.016
6	0.1	0.04	0.04	0.016
7	0.1	0.02	0.04	0.008
8	0.5	0.2	0.42	0.04
9	0.5	0.08	0.21	0.016
10	0.25	0.2	0.21	0.016
11	0.25	0.2	0.42	0.016
12	0.1	0.08	0.42	0.04
13	0.5	0.4	0.42	0.04
14	0.25	0.004	0.08	0.08
15	0.25	0.04	0.08	0.016
16	0.1	0.08	0.08	0.04
17	0.25	0.08	8.08	0.016
18	1.0	0.002	0.85	0.0016

図 2 MCI-PC の血中濃度 (経口)

	5 例平均 (mcg/ml)			
	1	2	4	6 hr
MCI-PC 250 mg	0.92	1.51	0.22	—
MCI-PC 500 mg	6.99	6.55	0.98	0.11

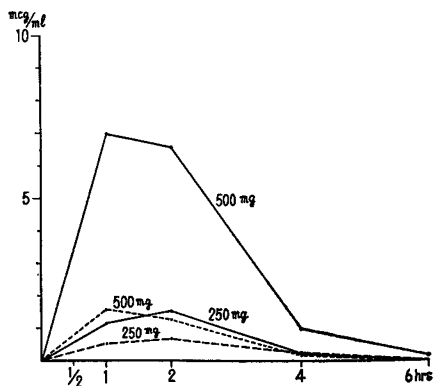
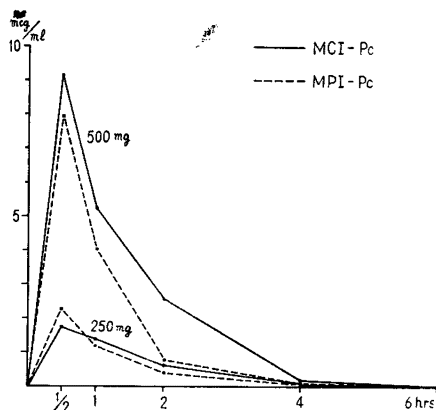


図3 MCI-PC の血中濃度 (筋注)
5例平均 (mcg/ml)

	1/2	1	2	4	6
MCI-PC 250 mg	1.77	1.41	0.62	0.03	—
MCI-PC 500 mg	9.15	5.20	2.54	0.19	—



2.06 mcg/ml, 平均 1.77 mcg/ml, 1時間値 1.02~1.97 mcg/ml, 平均 1.41 mcg/ml, 2時間値 0.2~0.78 mcg/ml, 平均 0.62 mcg/ml, 4時間値 痕跡~0.09 mcg/ml, 平均 0.03 mcg/ml で6時間後は経口投与時と同様血中より証明出来なかつた。500 mg 1回筋注では30分値 7.01~13.64 mcg/ml と極めて幅広く平均 9.15 mcg/ml の血中濃度を示し, 1時間値 3.98~6.76 mcg/ml, 平均 5.20 mcg/ml, 2時間値 1.37~2.66 mcg/ml, 平均 2.54 mcg/ml, 4時間値 0.05~0.57 mcg/ml, 平均 0.19 mcg/ml で6時間後に痕跡の1例にのぞき他は血中より証明されなかつた。

以上の成績から 250 mg 1回経口投与では2時間後に, 500 mg 1回経口投与では1時間後にピークに達し, 筋注時には 250 mg, 500 mg とも 30分後ピークに達する。また 250 mg 経口あるいは筋注時の血中濃度の消長は緩徐であるが, 500 mg 投与では経口, 筋注ともにピーク後の血中濃度の下降が顕著で, 4時間後, 6時間後は各投与量ともほぼ同等の血中濃度を示している。

4) 臓器内濃度

体重 150 g の健康ラットを用い, 各ラットとも kg 当たり 50 mg を筋注して, 投与後 15分, 30分, 1時間, 2時間に断頭し, 可及的に虚血とした後, 肺, 肝, 腎, 脾の各臓器を剔出して乳化した。各臓器内濃度は血中濃度と同様, 溶連菌を用いた鳥居・川上氏重層法により測定した。

成績は表3のごとく, 血中および各臓器内濃度のピークは腎を除き, 15分後にあり, 腎内濃度は30分後にピ

表3 MCI-PC の臓器内濃度
ラット 50 mg/kg 1回筋注 2匹平均

	1/4	1/2	1	2時間
血液	27.72 mcg/ml	3.74	1.18	0.14
肺	3.96 mcg/g	1.78	0.24	痕
肝	105.76 mcg/g	41.27	3.96	1.02
腎	81.6 mcg/g	100.26	2.49	0.83
脾	1.78 mcg/g	1.00	1.18	痕

ークに達している。

最高濃度による各臓器の比較では肝, 腎がもつとも高く, ついで血液, 肺, 脾の順である。

5) 実験的ブ菌感染症に対する治療効果

マウスを用いて, その尾静脈より PC-G 耐性ブ菌々液を注射して感染を起させ, また家兎を用いて同菌を肺組織内に注入して肺感染症を起させて, MCI-PC によつて治療をおこない, 同時に MPI-PC, PC-G によつても治療をおこなつて各剤の治療傾向を比較検討した。

a. マウスによる実験的ブ菌感染症に対する効果

可及的無菌的に飼育した体重 20 g 前後の DD 系マウスの尾静脈より PC-G 高耐性コアグラゼ陽性黄色ブ菌真中株の 24 時間ブイオン培養液を 0.1 cc づつ静注し, 感染の 12 時間後より MCI-PC 0.25 mg, MPI-PC 0.25 mg, PC-G 100 単位づつを毎日 2 回筋注して治療をおこない, 各治療群 20 匹を 1 群として対照の無処置群とともに 12 日間の死亡数, 生存数を比較して効果を判定した。

結果は表4に示すごとく, MCI-PC 治療群では死亡 4 例, 生存 16 例でもつともよい成績が得られ, MPI-PC 治療群では死亡 6 例, 生存 14 例でこれに次ぎ, PC-G 治療群では死亡 9 例, 生存 11 例, 対照の無処置群の死亡数は 12 例, 生存 8 例を認めた。なおこれらの死亡したマウスの剖検による腎, 肺, 肝の組織変化は大小多数の膿瘍形成を主徴とし, 各治療群による差異は明確さを欠くが, MCI-PC, MPI-PC 治療群において膿瘍形成数が比較的少く, かつ小さい傾向をみとめた。12 日以後まで生じたものの剖検では無処置群および PC-G 治療群に比し, MCI-PC, MPI-PC 群では治療傾向のかなり進んだ段階の病巣部が広汎に認められた。しかし MCI-PC と MPI-PC との効果の差異は組織学的にも明らかでなかつた。

b. 家兎による実験的ブ菌性肺感染症に対する効果

体重約 2 kg の家兎について前述と同様の耐性ブ菌真中株の 24 時間ブイオン培養による菌液に約 40°C に溶解した pH 7.4 の普通寒天を等量混和し, その 0.2 cc を家兎側胸壁より穿刺して直接肺組織内に注入し, 12

表4 実験的動物感染症に対する効果

マウス各群 20 匹宛 PC-G 高耐性ブ菌感染

	治 療 日 数												死亡数	生存数	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
MCI-PC 治療群 (0.25 mg 宛 1 日 2 回筋注)						-2		-2						4	16
MPI-PC 治療群 (0.25 mg 宛 1 日 2 回筋注)				-1	-2	-2	-1							6	14
PC-G 治療群 (100 単位宛 1 日 2 回筋注)		-1	-1	-1	-2	-2	-1					-1		9	11
無 処 置 群				-3	-1	-2	-3			-1		-2		12	8

時間後より MCI-PC 20 mg, MPI-PC 20 mg, PC-G 20,000 単位づつ毎日 2 回筋注して治療をおこない、各治療群 10 匹について治療開始 2 日, 5 日, 10 日目に各 2 匹づつを剖検し、肺における膿瘍の肉眼的、組織学的治療傾向を比較検討した。治療開始後 2 日目の各群の肺組織像は余り著しい差異がみられないが、10 日目の MCI-PC 治療群では組織の線維化がつよく細胞浸潤は減少し、膿瘍形成も極めて限局しており、治癒機転の進んでいる所見をみとめる。MPI-PC 治療群の治癒傾向もこれと大差がないが、PC-G 治療群では線維化が弱く、細胞浸潤も相当残つていて総体的に治癒傾向の弱いことがみとめられた。ただし本実験からは MCI-PC と MPI-PC 治療群との間に組織学的な治療効果の差異は明らかになし得なかつた。

III. 考 察

われわれ¹⁾は従来の各種合成 Penicillin 剤について基礎的実験を行ない、その結果を報告して来た。MCI-PC のコアグラセ陽性ブ菌 38 株に対する抗菌力は感受性分布から推測して、DMP-PC, MPI-PC よりやや優るが、PC-G 感受性株 (19 株) については PC-G より抗菌力が劣り、その点は DMP-PC, MPI-PC と同様であった。われわれの成績では病原性ブ菌の本剤に対する感受性分布は 0.05~5.0 mcg/ml で、やや分布範囲が広いが、5.0 mcg/ml の値を示したものは 38 株中 1 株であり、これを Beecham 研究所の成績²⁾あるいは NOYLER ら³⁾の報告と比較すると、ほぼ同等の結果が得られた。

肺炎球菌に対する本剤の抗菌力は PC-G よりははるかに劣り、また DMP-PC, MPI-PC と比較してもやや劣っているが、この成績は Beecham 研究所の報告²⁾にある *Diplococcus pneumoniae* 1629, 1630 の最少発育阻止濃度と比較してほぼ同様の傾向である。18 株中 0.25~1.0 mcg/ml の感受性を有する菌株が 12 株で、本剤も他のいわゆる耐性ブ菌用合成 Penicillin 剤と同様、PC-G 感受性諸菌に対しては鈍の抗生剤である。

血中濃度については 250 mg および 500 mg 経口投与

では KUNDSSEN ら⁴⁾および Beecham 研究所の Basic data¹⁾と比較してそれぞれ、やや低値を示し、250 mg 経口投与ではわれわれの成績との間にピーク時のずれをみとめ、また 250 mg, 500 mg 筋注ではピークの値がいささか低値を示している。また本剤と MPI-PC を cross over して血中濃度を測定した成績を比較検討すると、MPI-PC 250 mg 経口投与の 5 例平均は 1 時間値 0.51 mcg/ml, 2 時間値 0.68 mcg/ml, 4 時間値 0.24 mcg/ml, 6 時間値は血中に証明されず、MCI-PC 250 mg 経口投与時のほぼ 1/2 の値を示し、500 mg 経口投与では 1 時間値 1.55 mcg/ml, 2 時間値 1.24 mcg/ml, 4 時間値 0.15 mcg/ml, 6 時間値痕跡で、MCI-PC 250 mg 経口投与時と同程度の血中濃度を得るに過ぎない。さらに本剤 500 mg 経口投与時の血中濃度は MPI-PC のそれと比較して極めて高く、そのピークにおいて約 5 倍の値を示している。筋注時では MPI-PC, MCI-PC とともに各投与量で略々同等の血中濃度が得られたが、MCI-PC の方が血中濃度の消褪がより緩徐で、とくにその傾向は筋注後 4 時間までに顕著である。

本剤の臨床成績について英国における 6 病院の集計⁵⁾が報告されているが、92 例のブ菌感染症のうち 73 例に有効という結果が得られており、また LOWBURY ら⁶⁾は火傷の 2 次感染に対して本剤を使用し、62% に全快の症例を経験している。われわれの実験的耐性ブ菌感染症に対する治療効果は PC-G と比較しては勿論極めて優れており、MPI-PC と比較してもこれに劣らないか、またはややよい結果が得られている。

以上の諸成績から本剤は経口、筋注両用の耐性ブ菌感染症に対する治療剤として、DMP-PC, MPI-PC 同様期待のもてる合成 Penicillin 剤と考える。

IV. む す び

MCI-PC についてコアグラセ陽性ブ菌、肺炎球菌に対する抗菌力、健常成人の血中濃度、ラットの肺、肝、腎、脾内濃度および実験的耐性ブ菌感染症に対する治療効果を検討し、コアグラセ陽性ブ菌、肺炎球菌に対す

る抗菌力は DMI-PC, MPI-PC と、血中濃度および実験的耐性ブ菌感染症に対する治療効果は MPI-PC とそれぞれ比較検討した。その結果つぎのごとき成績を得た。

1) コアグララーゼ陽性ブ菌 38 株に対する MCI-PC の抗菌力は DMP-PC, MPI-PC と比較してやや優る。

2) 肺炎球菌 18 株に対する MCI-PC の抗菌力は DMP-PC, MPI-PC と大差はない。

3) MCI-PC の血中濃度は 250 mg, 500 mg 投与とも MPI-PC に比較して、経口投与の際はかなり高い値を示し、筋注時はほぼ同等であつた。

4) MCI-PC のラットにおける臓器内濃度は、肝、腎がもつとも高く、ついで血液、肺、脾の順であつた。

5) MCI-PC の実験的ブ菌感染症に対する治療効果ではマウスのブ菌感染症および家兎のブ菌性肺感染症において、MPI-PC と比較して明確な差異を認めない。

参 考 文 献

- 1) 上田 泰, ほか: 新合成 Penicillin 製剤の評価. 内科, 11: 825, 1963.
- 2) Beecham Research Laboratories: Basic data of BRL 1621. Aug. 1962.
- 3) NOYLER, J. H. C., *et al.*: Chemistry, toxicology, pharmacology and microbiology of a new acid-stable penicillin, resistant to penicillinase (BRL-1621). *Nature*. 195: 4848, 1264, 1962.
- 4) KUNDSEN, E. T., *et al.*: A new orally effective Penicillinase-stable penicillin BRL-1621. *Lancet*. 632, Sept. 29, 1962.
- 5) A Report from six Hospitals: Clinical and laboratory results with BRL-1621. *Lancet*. 634, Sept. 29, 1962.
- 6) LOWBURY, E. J. L. & MILLER, R. W. S.: Treatment of infected burns with BRL-1621. *Lancet*. 640, Sept. 29, 1962.