

Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin に関する基礎的並びに臨床的研究

塩田憲三・三木文雄・松本要三・東 朋嗣

赤尾 満・岩崎 嶋・大島久明

大阪市立大学医学部塩田内科教室

(昭和 38 年 8 月 5 日受付)

BATCHELOR¹⁾等の発見により醗酵法による大量生産が可能となった 6-Aminopenicillanic acid を基として、種々な合成 Penicillin が誘導され、耐性ブドウ球菌或いは更にグラム陰性菌に対する抗菌力を示す製剤も現われている。

今回は、これら合成 Penicillin の一つ、Methylchlorophenylisoxazolyl-Penicillin (以下、MCI-PC と略す) について、2, 3 検討を行つた結果を報告する。

I. 吸収並びに排泄

MCI-PC 1 回投与時の血中濃度の推移並びに尿中排泄量を測定した。

250 mg 及び 500 mg の MCI-PC を健康成人に投与し、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間後には肘静脈より採血、その血清について、*Staphylococcus aureus* F. D. A. 209 P を検定菌とし、鳥居・川上氏^{2,3)}の重層法により MCI-PC 濃度を測定した。又 MCI-PC 投与後 4 時間内の尿について、同様、重層法により MCI-PC 濃度を測定し、尿中排泄量を算出した。

尚 250 mg 及び 500 mg 経口投与夫々 2 例について、同量の Methylphenylisoxazolyl-Penicillin (以下、MPI-

PC と略す) 投与後の血中濃度と cross over 法によつて比較した。

血中濃度の推移は、第 1 図及び第 1 表に示す如く、経口投与各例かなりの差を示すが、ピークは大多数の例に於て 30 分又は 1 時間後にあり、250 mg 経口投与 4 例の平均値は、30 分 1.9 mcg/ml, 1 時間 1.68 mcg/ml, 2 時間 1.4 mcg/ml, 4 時間 0.13 mcg/ml であり、500 mg 投与 5 例の平均値は 30 分 0.37 mcg/ml, 1 時間 4.64 mcg/ml, 2 時間 1.9 mcg/ml, 4 時間 0.37 mcg/ml である。1 例ではあるが、250 mg 筋注後の血中濃度は 30 分 3.0 mcg/ml, 1 時間 2.9 mcg/ml, 2 時間 1.9 mcg/ml, 4 時間 0.24 mcg/ml を示した。この成績は同量の MPI-PC を投与した後の血中濃度に比してやや高い成績であるが、KNUDSEN 等⁵⁾の報告に比較すると、我々の得た成績はかなり低値である。

MCI-PC と MPI-PC の血中濃度の比較を行なつた 4 例の成績は、第 2 表に示す如く、2 例では MCI-PC が MPI-PC より血中濃度が高く、且長時間持続する成績を得たが、2 例では逆に MPI-PC の方が高い血中濃度を示した。

Table 1 Serum concentration and excretion in urine of MCI-Penicillin following single dose administration in healthy volunteers.

Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Administration route	Serum concentration (mcg/ml)				Excretion in urine (4 hrs)	
						30'	1°	2°	4°	Dose (mg)	Recovery rate (%)
H. O.	26	♂	60	250	p. o.	1.1	3.0	1.0	0.12	52.4	20.9
M. A.	28	♂	56	250	p. o.	6.2	3.4	1.3	0.11	48.0	19.2
Y. M.	32	♂	58	250	p. o.	<0.1	0.19	1.3	0.16	38.3	15.3
Y. M.	36	♂	50	250	p. o.	<0.1	0.14	1.7	0.14	45.1	18.0
Average				250	p. o.	1.9	1.68	1.4	0.13	45.9	18.4
M. S.	26	♂	55	500	p. o.	4.4	4.1	2.0	0.7	52.8	10.6
K. M.	28	♂	56	500	p. o.	6.2	9.0	1.9	0.12	138.0	27.8
T. K.	28	♂	62	500	p. o.	0.24	0.58	1.7	0.43	28.8	5.8
F. M.	33	♂	58	500	p. o.	5.2	6.1	1.8	0.25	112.5	22.5
T. H.	30	♂	62	500	p. o.	6.1	3.4	2.0	0.35	139.2	27.8
Average				500	p. o.	4.43	4.64	1.9	0.37	94.3	18.9
T. M.	65	♀	42	250	i. m.	3.0	2.9	1.9	0.24		

Fig. 1 Serum concentration of MCI-Penicillin following single dose oral administration in healthy volunteers.

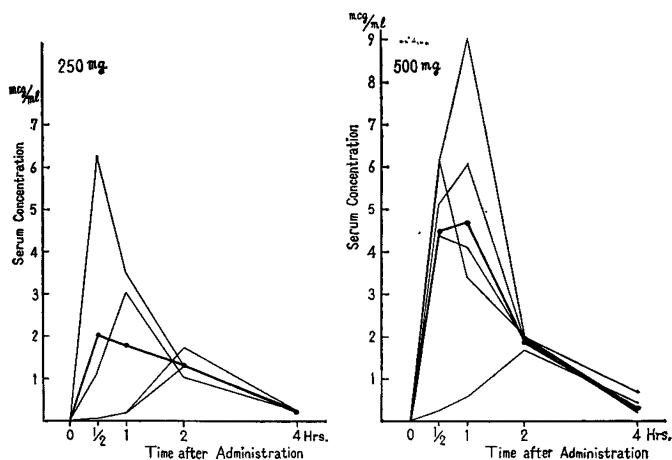


Fig. 2 Distribution of sensitivity of Staphylococci to MCI-Penicillin.

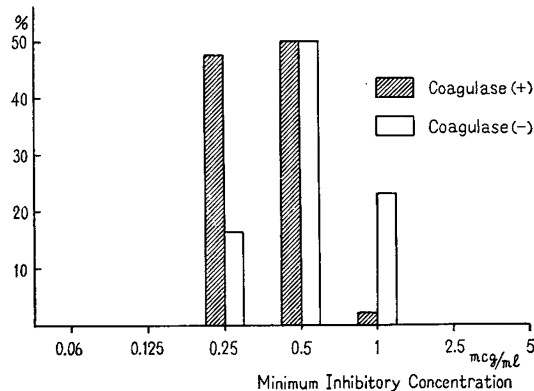


Table 2 Serum concentration of MPI-PC and MCI-PC following single dose administration

Volunteers	Dose		Time after administration (mcg/ml)			
			30'	1°	2°	4°
H. O.	250 mg	MPI-PC	0.51	1.26	1.62	0
		MCI-PC	1.1	3.0	1.0	0.12
Y. M.	250 mg	MPI-PC	1.41	3.0	1.08	0
		MCI-PC	0.1	0.19	1.3	0.16
F. M.	500 mg	MPI-PC	0	1.05	3.45	1.44
		MCI-PC	5.2	6.1	1.8	0.25
T. H.	500 mg	MPI-PC	8.4	9.6	3.0	0
		MCI-PC	6.1	3.4	2.0	0.35

4時間内の尿中排泄量は、250 mg 投与群では 38.3~52.4 mg、平均 45.9 mg、500 mg 投与群は 28.8~139.2 mg、平均 94.3 mg で、尿中回収率は、両群夫々平均 18.4% 及び 18.9% である。この成績は MPI-PC の尿中回収率に比してかなり良好である。

II. 抗菌力

病巣分離ブドウ球菌 58 株 (Coagulase 陽性 40 株、Coagulase 陰性 18 株) に対する MCI-PC の抗菌力を、MÜLLER-HINTON 培地を使用し、寒天平板希釈法によつて測定した。

これらのブドウ球菌に対する MCI-PC の最少発育阻止濃度は全て 0.25~1.0 mcg/ml の範囲にあり、その分布は第 2 図に示す如く、Coagulase 陽性菌の 97.5%

は 0.25~0.5 mcg/ml の MCI-PC で発育を阻止されている。Coagulase 陰性菌は陽性菌に比して、やや感受性が低い、やはり最少発育阻止濃度が 1.0 mcg/ml を越えるものは認められなかつた。

尚本剤の抗菌力は血清添加により約 1/3 に減弱するのを認めた。

又これらのブドウ球菌の Penicillin-G (PC-G) に対する感受性と MCI-PC に対する感受性の相関をみると、第 3 図の如く 77.6% が PC-G に 10 u/cc 或いはそれ以上の高度耐性を示したが、MCI-PC には PC-G に対する耐性とは全く無関係に感受性を示している。

尚 MPI-PC に対して試験管内で耐性を獲得したブド

Fig. 3 Sensitivity of Staphylococci to MCI-Penicillin and Penicillin-G.

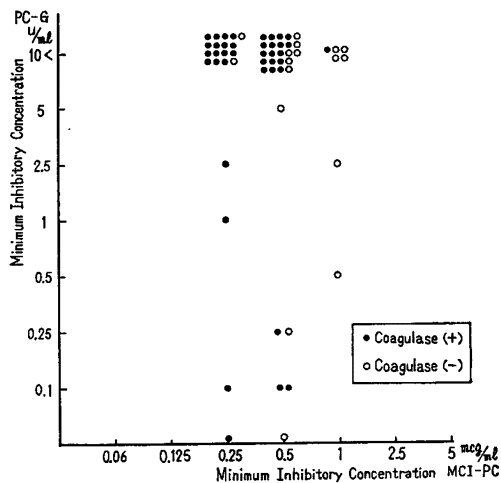


Table 3 Sensitivity of experimentally MPI-Penicillin resistant staphylococci to MPI-Penicillin and MCI-Penicillin

No. of strain	Original or MPI-PC resistant	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)	
		MPI-PC	MCI-PC
209 P	Original	0.25	0.25
	MPI-PC Resistant	16	10
1	Original	0.125	0.5
	MPI-PC Resistant	10	10
4	Original	1	0.5
	MPI-PC Resistant	10	5
5	Original	1	0.25
	MPI-PC Resistant	5	10
49	Original	1	0.5
	MPI-PC Resistant	5	10
16	Original	1	1
	MPI-PC Resistant	10	10
70	Original	0.5	1
	MPI-PC Resistant	10	10

球菌は MCI-PC に対しても第3表の如く耐性を認め、MPI-PC と MCI-PC の間に交叉耐性の存在を認めた。

III. 試験管内耐性上昇

Staphylococcus aureus (F. D. A. 209 P), *Streptococcus* (Group A, J17 A 4) 及び *Diplococcus pneumoniae* (Group I) について、Brain heart infusion broth を用い、増量継代培養法によつて、試験管内での耐性獲得の程度を観察した。

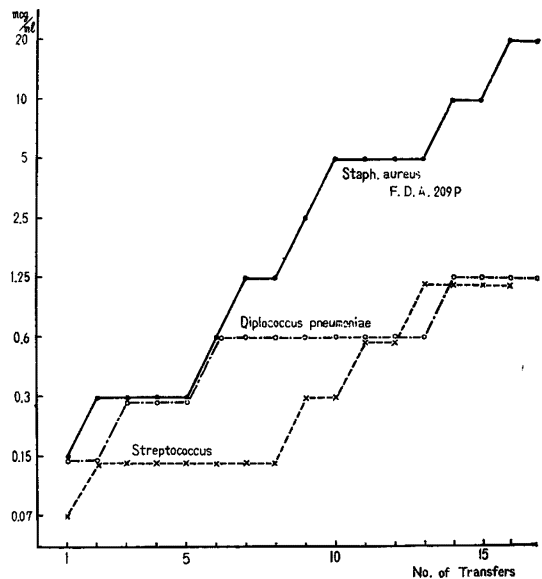
その結果は第4図に示す如くである。即ちこれら3菌の初代の MCI-PC 感受性は、ブドウ球菌及び肺炎球菌が 0.15 mcg/ml、連鎖球菌は 0.075 mcg/ml であるが、ブドウ球菌は階段状に耐性が上昇し、16代で 20 mcg/ml に達した。肺炎球菌及び連鎖球菌はブドウ球菌に比して耐性上昇の程度が遅く、16代に於ても共に 1.25 mcg/ml の耐性を獲得するにすぎない。

この成績を MPI-PC に対する耐性獲得の成績⁴⁾に比較すると、ブドウ球菌では MPI-PC, MCI-PC 双方略同程度であるが、連鎖球菌及び肺炎球菌の MPI-PC に対する耐性獲得が 15 代継代で初代の 4 倍に達するにすぎないのに比較して、MCI-PC に対する耐性獲得が速やかであることが注目される。

IV. 臨床成績

肺化膿症 1 例、気管支肺炎 1 例、慢性気管支炎 2 例、気管支炎兼肺膿瘍 1 例、急性咽喉炎 2 例、外耳炎 1 例、

Fig. 4 Resistance development of *Staphylococcus*, *Diplococcus* and *Streptococcus* to MCI-Penicillin in brain heart broth.



右拇指瘰癧 1 例、計 9 例に MCI-PC を投与した。

第4表に治療対象、原因菌及びその抗生物質感受性、投与量、治療効果及び副作用を一括表示した。

MCI-PC 投与の方法は 1 日量 1 g 以上の場合は 4 回に分け、6 時間毎に投与し、薬剤減量時 1 日 0.5 g を投与した時には、12 時間毎に投与を行なつた。尚第 4 例のみ筋肉内注射、他は全て経口投与である。

効果判定は、臨床症状完全消失、原因菌の消失をみたものを (+)、症状改善の遅れたものや一過性改善にとどまつたもの、或いは原因菌の消失を伴わなかつたものを (+)、効果の全く認められなかつたものを (-) とした。

表より明らかなように、急性感染症に対する効果が優れ、黄色ブドウ球菌を証明した肺化膿症、気管支炎、瘰癧、更に疾患の性質よりみて恐らく黄色ブドウ球菌が原因と考えられる外耳炎に於て、極めて優れた治療効果を収めた。第 5 例で、咯痰中に黄色ブドウ球菌を認めながらも拘わらず、効果の得られなかつたのは、MCI-PC の Spectrum 以外の菌の混合感染があつた為と考えられる。

尚、全例に認むべき副作用は現われなかつた。

V. 総括

MCI-PC 経口投与後の血中濃度のピークは 30 分~1

Table 4 Clinical effect

Name	Age	Sex	Disease	Organism	Susceptibility							Medication			Effect	Side effect	
					PC-G	S	M	C	P	E	M	T	C	K			M
1	N. Y.	21	♂	Pulmonary Inflammation	<i>Staph. aureus</i>	+	+	-	-	+	+	-	1.0 0.5	6.0	p. o.	++	-
					<i>Hemophilus α-Streptoc.</i>	-	++	++	+	++	+	+					
2	Y. K.	58	♂	Bronchopneumonia	<i>Hemophilus α-Streptoc.</i>	++	+	++	++	++	-	-	1.0 0.5	5.5	p. o.	+	-
					<i>Hemophilus</i>	-	-	##	##	+	+	-					
3	C. K.	26	♂	Chronic Bronchitis	<i>Staph. epidermidis α-Streptoc.</i>	-	+	++	++	+	++	-	2.0	12.0	p. o.	-	-
					<i>Staph. aureus</i>	-	++	++	##	++	++	-					
4	T. M.	65	♀	"	<i>Hemophilus α-Streptoc.</i>	-	++	++	##	++	++	-	1.0	7.0	i. m.	++	-
					<i>Staph. aureus</i>	-	+	++	++	++	++	-					
5	C. O.	68	♂	Empyema thoracis Chronic Bronchitis	<i>Staph. aureus (in Sputum)</i>	-	+	++	++	++	++	-	2.0	26.0	p. o.	-	-
					<i>γ-Streptoc. (Empyem)</i>	##	+	+	++	++	-	-					
6	S. F.	49	♀	Acute Pharyngitis									1.0	7.0	p. o.	++	-
7	Y. M.	37	♂	"									1.0	4.0	p. o.	+	-
8	R. K.	26	♀	External Otitis									1.0	3.0	p. o.	++	-
9	I. T.	53	♂	Panaricium	<i>Staph. aureus</i>								1.0	5.0	p. o.	++	-

時間後に存在し、250 mg 投与時は平均 1.9 mcg/ml, 500 mg 投与時は平均 3.0 mcg/ml の最高血中濃度を示すが、4時間後にはかなり低下する。投与4時間内の尿中回収率はどれも 18% 内外である。この血中濃度は同量の MPI-PC 投与の場合に比較してやや高く、尿中回収率は MPI-PC に比してかなり高い成績である。

病巣分離ブドウ球菌 58 株は MCI-PC に良好な感受性を示し、全て 0.25~1.0 mcg/ml の MCI-PC によって発育を阻止された。尚 MPI-PC に対して試験管内で耐性を獲得したブドウ球菌は MCI-PC に対しても交叉耐性を示し、将来合成 PC に対する耐性菌の出現には厳に注意が必要である。

ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌は、試験管内に於て、どれも階段状に耐性が上昇する。連鎖球菌、肺炎球菌の耐性獲得は、ブドウ球菌に比してかなり軽度である

が、これらの菌の MPI-PC に対する耐性獲得に比較すると速やかであることは、MPI-PC と MCI-PC の優劣を論じる上で興味もたれる。

9例の諸種感染症に使用して、主として急性感染症7例に効果を認めた。副作用は認められなかつた。

(本論文の要旨は第 11 回日本化学療法学会総会で発表した。)

文 献

- 1) BATCHELOR, F. R., et al.: Nature, 183 : 257, 1959.
- 2) 鳥居敏雄, 他. ペニシリン 1 : 281, 1947.
- 3) 川上保雄: ペニシリン 1. 445, 1947.
- 4) 三木文雄: 第 10 回日本化学療法学会中日本支部総会, 第 5 回日本伝染病学会中日本地方会総会シンポジウム.
- 5) KNUDSEN, E. T., et al.. Lancet 2 : 632, 1962.