

Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin (MCI-PC)

に関する実験的臨床的研究

青山進午・後藤幸夫・高野道子

森田繁二・唐戸昭治

名古屋大学青山内科

(昭和 38 年 8 月 5 日受付)

新合成ペニシリンの Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillin (MCI-PC) について、Penicillin G (PC-G) および各種合成ペニシリン殊に Methyl phenylisoxazolyl Penicillin (MPI-PC) と対比しつつ、観察した結果を報告する。

(1) 抗菌スペクトラム

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis* 等を供試した成績では、MCI-PC の抗菌スペクトラムは PC-G および Aminobenzyl Penicillin 以外の合成ペニシリンと同様にせまいことを示す (第 1 表)。

(2) 患者から分離したブ菌 100 株に対する感受性

患者から分離した病原性ブ菌 100 株について、MCI-PC に対する感受性を稀釈培養法によつて観察した。PC-G に対しては高度耐性のものから感性のものまで種々の段階が観察されるが、MCI-PC に対しては PC-G に対する態度とは無関係に殆どどの株が 0.1~0.8 mcg/ml の濃度で完全に抑制される成績を示し、MCI-PC は MPI-PC 同様に耐性ブ菌に対する優れた抗菌力が特異的である (第 2 表)。

(3) 抗菌力と接種菌量の関係

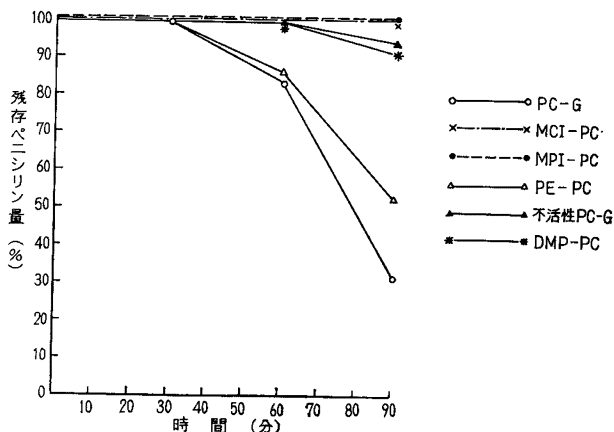
第 1 表 各種細菌に対する最小発育阻止濃度 (mcg/ml)

| 菌種 | PC-G | PC-V | PE-PC | DMP-PC | MPI-PC | AB-PC | PP-PC | MCI-PC |
|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|
| <i>Sta. aur.</i> Terajima | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 1.6 | <0.1 | 0.05 | <0.2 | 0.2 |
| <i>Strept. faecalis</i> R 1005 | >6.25 | 50 | >12.5 | | | | | |
| <i>B. subtilis</i> | 0.015 | | | 0.12 | <0.1 | <0.4 | <0.2 | 0.2 |
| <i>B. anthracis</i> | 0.015 | | | 0.12 | <0.1 | <0.4 | 0.4 | 0.1 |
| <i>E. coli</i> 0-111 | 50 | >100 | >100 | >400 | 200 | 3.2 | 100 | >100 |
| <i>Sal. typhi</i> | 50 | >100 | >100 | >400 | 100 | <0.4 | >100 | >100 |
| <i>Shigella flex.</i> 2 a | | | | | 100 | 0.8 | >100 | >100 |
| <i>Shigella flex.</i> 3 a | 50 | >100 | >100 | >400 | | 3.2 | | |
| <i>Candida alb.</i> K | >1,000 | >1,000 | >1,000 | >1,000 | | | | |
| <i>Asperg. fumigatus</i> | >1,000 | >1,000 | >1,000 | >1,000 | | | | |
| <i>Cryptococcus neof.</i> | >1,000 | >1,000 | >1,000 | >1,000 | | | | |

ブ菌 PC-G 感受性の寺島株、強耐性株を用い、MCI-PC の抗菌力と接種菌量の関係を 24~48 時間観察した結果、観察時間によつて多少の変動を認めるが、PC-G 感性菌の場合に比し耐性菌の場合に MCI-PC の抗菌力に及ぼす接種菌量の影響は殆どみられない。MPI-PC におけると同様の傾向が観察されたわけである (第 3 表)。

(4) ブ菌産生 Penicillinase (PN-ase) に対する抵抗力

ブ菌強耐性株の産生する PN-ase による PC-G およ

第 1 図 *Sta. aur.* 産生 PN-ase による破壊

ひ各種合成ペニシリンの破壊状況を観察すると、PC-GはPN-aseによつて強い破壊をうけ、PE-PCも或程度破壊される。

MCI-PCはDMP-PC、MPI-PCと同様に殆んど破壊されず、PN-aseに対する抵抗性が強いことを示す(第1図)。

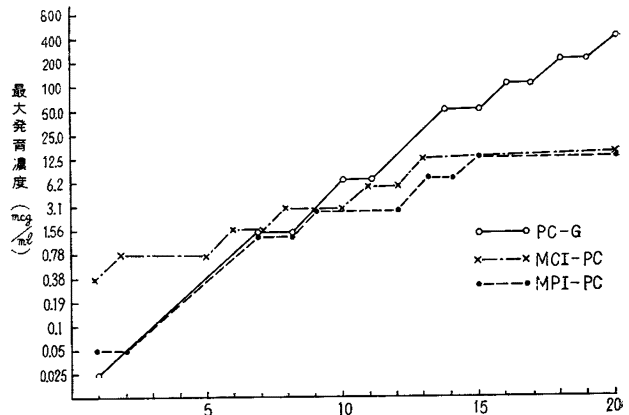
(5) 細菌の耐性獲得状況

細菌寺島株を用い、増量継代培養法によつてMCI-PCに対する耐性獲得状況を観察するとPC-Gに比し、耐性獲得が低いことを示す(第2図)。

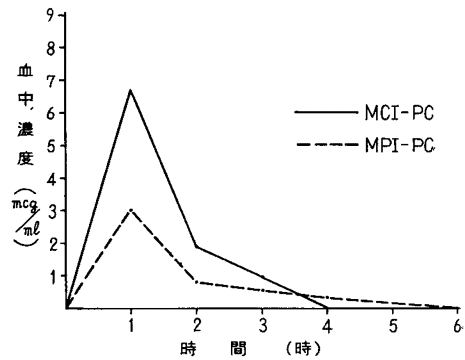
(6) 血中濃度および尿中排泄

MCI-PC 500mg および MPI-PC 500mg を健康人3名に cross over して空腹時投与し、6時間にわたり経時的に血中濃度を測定した結果、MCI-PC、MPI-PC いずれも血中濃度は1時間最高となり、以後急激に減少して4時間後

第2図 *Sta. aur.* (寺島株) の PC-G, MPI-PC, MCI-PC に対する耐性獲得状況



第3図 MPI-PC, MCI-PC の血中濃度



第2表 患者より分離せる *Sta. aur.* 100 株に対する感受性

| 抗生物質 | M. I. C. (mcg/ml) | | | | | | | | | |
|--------|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| | <0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.2 | 12.5 | 25.0 | 50.0 | 100< |
| PC-G | 10 | 10 | 1 | 4 | 6 | 5 | 10 | 10 | 5 | 39 |
| PE-PC | 15 | 13 | 6 | 9 | 8 | 5 | 12 | 6 | 11 | 15 |
| DMP-PC | | | | 91 | 9 | | | | | |
| MPI-PC | 75 | 22 | 2 | | 1 | | | | | |
| AB-PC | 10 | 1 | 6 | 18 | 28 | 10 | 11 | 8 | 5 | 3 |
| PP-PC | 10 | 3 | 8 | 7 | 12 | 16 | 15 | 8 | 11 | 10 |
| MCI-PC | 35 | 48 | 15 | 1 | 1 | | | | | |

第 3 表

MCI-PC の抗菌力と接種菌量との関係
Sta. aur. 寺島株

—24 時間 M. I. C. ……48 時間 M. I. C.

| 菌の 希釈度 | 培養 時間 | 濃度 (mcg/ml) | | | | | | |
|-----------------|----------|-------------|------|-----|------|-------|---|--|
| | | 0.39 | 0.19 | 0.1 | 0.05 | 0.025 | 0 | |
| 10 ⁸ | 24 | - | - | + | + | + | + | |
| | 48 | - | + | + | + | + | + | |
| 10 ⁴ | 24 | - | - | + | + | + | + | |
| | 48 | - | - | + | + | + | + | |
| 10 ⁵ | 24 | - | - | - | + | + | + | |
| | 48 | - | - | + | + | + | + | |
| 10 ⁶ | 24 | - | - | - | + | + | + | |
| | 48 | - | - | + | + | + | + | |
| 10 ⁷ | 24 | - | - | - | + | + | + | |
| | 48 | - | - | - | + | + | + | |

MCI-PC の抗菌力と接種菌量との関係
Sta. aur. (PN-G 強耐性株) No. 55

—24 時間 M. I. C. ……48 時間 M. I. C.

| 菌の 希釈度 | 培養 時間 | 濃度 (mcg/ml) | | | | | | |
|-----------------|----------|-------------|-----|-----|-----|-----|------|---|
| | | 1.6 | 0.8 | 0.4 | 0.2 | 0.1 | 0.05 | 0 |
| 10 ⁸ | 24 | - | - | - | + | + | + | + |
| | 48 | - | - | + | + | + | + | + |
| 10 ⁴ | 24 | - | - | - | + | + | + | + |
| | 48 | - | - | + | + | + | + | + |
| 10 ⁵ | 24 | - | - | - | + | + | + | + |
| | 48 | - | - | + | + | + | + | + |
| 10 ⁶ | 24 | - | - | - | + | + | + | + |
| | 48 | - | - | - | + | + | + | + |
| 10 ⁷ | 24 | - | - | - | + | + | + | + |
| | 48 | - | - | - | + | + | + | + |

非常に低値を示し、6時間後消失するが、MCI-PCの方がMPI-PCに比し最高値が高いことを示す(第3図)。

投与後6時間内における尿中排泄の回収率をみると、平均でMCI-PC 33.0%、MPI-PC 24.7%を示し、MCI-PCの方がやや高い回収率を示す。

(7) 臨床成績

耐性ブ菌敗血症の患者で、動脈血より頻回に黄色ブ菌を証明、EM、KM、CMを除き強耐性を示した。EM、

CM、TC、KMなどと共にステロイドホルモン併用し、一時的に解熱をみるが、再び発熱をくりかえし、MCI-PC 2.0gとステロイドの併用により解熱し、動脈血培養も陰性を続け、45日間使用、なお経過観察中である。

一応有効と考えられる症例であつた。

(8) 総括

以上の実験的臨床的研究から、MCI-PCはMPI-PCと同様に耐性ブ菌に対する優れた抗菌力が注目される。