

## 合成ペニシリンの研究

木下康民・山作房之輔・関根 理

望月博之・小林良彦

新潟大学木下内科

(昭和 38 年 8 月 6 日受付)

ブドウ球菌を初めとするペニシリン耐性菌に対して Dimethoxyphenyl-Penicillin の出現以来、合成ペニシリン療法は隆盛の途上にある。私共は各種合成ペニシリンに対し、従来から基礎的、臨床的研究を続けてきたが、今回は Methyl-chlorophenyl-isoxazolyl-Penicillin (Methocillin S, 以下 MCI と略す) について、ブドウ球菌に対する抗菌力、ペニシリナーゼに対する抵抗性、経口投与後の血中濃度並びに臨床例に就いて検索を行ない、Dimethoxyphenyl-PC (以下、DMP-PC と略す)、Methylphenyl-isoxazolyl-Penicillin (以下、MPI-PC と略す) 及び PC-G と比較検討した。

## 1. 黄色ブドウ球菌に対する抗菌力

本年冬、木下内科の医師、看護婦及び抗生物質を使用していない患者の咽頭から分離したコアグララーゼ陽性黄色ブドウ球菌 40 株に対する各 PC の抗菌力を比較した。

測定には 209 P 及び寺島株を対照とし、倍数稀釈法により、普通寒天平板培地を使用した。

被検菌をブイヨンに 18 時間培養し、その 1 白金耳 (菌量  $10^8$ ) を薬剤含有普通寒天平板に劃線培養した。

その結果、PC-G の最小発育阻止濃度 500 u/ml の高度耐性株 5%、100~12.5 u/ml の耐性株 42.5%、6.25~1.56 u/ml の軽度耐性株 47.5%、0.78 u/ml 以下の感受性株 5% で PC-G 耐性菌の占める割合が圧倒的に多かつた。DMP-PC は最小発育阻止濃度 1.56 mcg/ml 70%、0.78 mcg/ml 30% で耐性菌は存在せず、MPI-PC は 0.39 mcg/ml が 15%、0.2 mcg/ml 75%、0.1 mcg/ml 7.5%、0.05 mcg/ml 2.5% で、DMP-PC よりも低濃度で発育を阻止し、昨年までの私共の成績と略一致した。一方、MCI-PC は 0.78 mcg/ml 2.5%、0.39 mcg/ml 27.5%、0.2 mcg/ml 57.5%、0.05 mcg/ml 10%、0.025 mcg/ml 2.5% で MPI-PC と略同様の成績を示した。

## 2. Penicillinase に対する抵抗性

PC-G, DMP-PC, MPI-PC, MCI-PC の各々について Penicillinase (以下、PC-Nase と略す) を作用させた際の力価の変動を観察した。

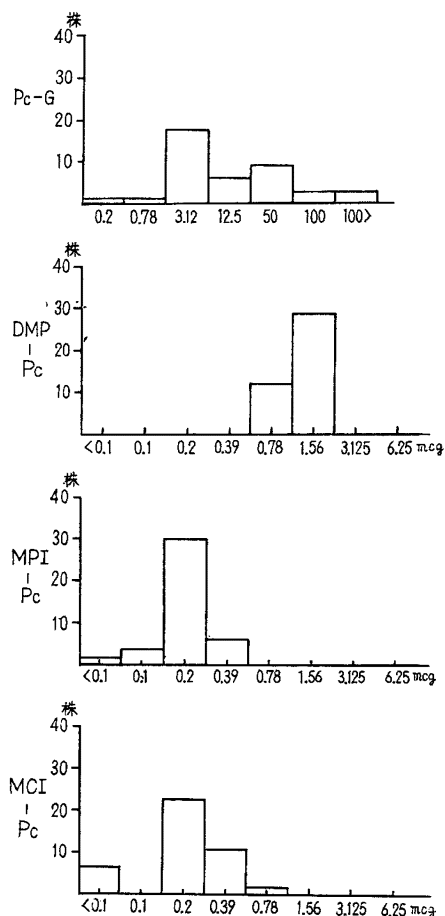
方法：各 PC 剤のブイヨン溶液に一定の割合で PC-

Nase (*Bacillus cereus*-PC-Nase 及びブドウ球菌ブイヨン培養液遠心上清) を作用させ、37°C の恒温槽中で 15 分、1 時間、24 時間保温し、その各々を直ちに 100°C 5 分間煮沸して PC-Nase を不活性化し、各 PC 剤の残存率を *Bacillus subtilis* MD 15 を検定菌とする Cup 法によつて測定した。

a) *B. cereus*-PC-Nase に対する抵抗性

i) PC-G : PC-G 100 u/ml に 100 u/ml 及び 10 u/ml

図 1 コアグララーゼ陽性黄色ブドウ球菌の感受性試験成績



の PC-Nase を作用させた時の PC-G の残存率は 15 分後で 60% 及び 77%, 1 時間後で 10% 及び 20%, 24 時間後にはともに 0% で, PC-Nase 量の多い程, また作用時間の長い程 PC-G が PC-Nase の影響を強くうけることが明らかである。

ii) DMP-PC: DMP-PC 100 mcg/ml に 100 u/ml 及び 10 u/ml の PC-Nase を作用させた時の DMP-PC の残存率は夫々 15 分後で 85% 及び 94%, 1 時間後で 75% 及び 87%, 24 時間後で 64% 及び 74% とかなりの高値を示した。

iii) MPI-PC: MPI-PC の 100 mcg/ml に PC-Nase 100 u/ml 及び 10 u/ml を作用させた時の MPI-PC 残存率は 15 分後 87% 及び 92%, 1 時間後 74% 及び 78%, 24 時間後で 62% 及び 70% で DMP-PC よりもやや低下しているが, 作用時間の延長に伴う残存率の低下はさほど顕著でない。

iv) MCI-PC: MCI-PC 100 mcg/ml に PC-Nase 100 u/ml 及び 10 u/ml を作用させた時の MCI-PC の残存率は夫々 15 分後で 87% 及び 94%, 1 時間後 83% 及び 93%, 24 時間後 62% 及び 73% で 15 分後及び 1 時間後の残存率は DMP-PC を上まわるものがあるが, 24 時間後では同程度の低下を示している。

#### b) PC-G 高度耐性ブドウ球菌に対する抵抗性

PC-G による最小発育阻止濃度が 200  $\mu$ /ml の高度耐性ブドウ球菌のブイオン培養液遠心上清をブイオンで倍数稀釈し, ブドウ球菌 PC 分解酵素含有量を変化させたものを PC-G 100 u/ml に等量ずつ加え, 夫々について PC-G の残存率を測定した。DMP-PC, MPI-PC, MCI-PC は各々 200 mcg/ml 溶液にブドウ球菌ブイオン培養液遠心上清を等量ずつ加えて各 PC の最終濃度を 100 mcg/ml として残存率を測定した。また各 PC 剤に対し極めて大量の分解酵素が作用した時の抵抗性をみるため

図 2 *Bac. cereus* 由来 Penicillinase による影響

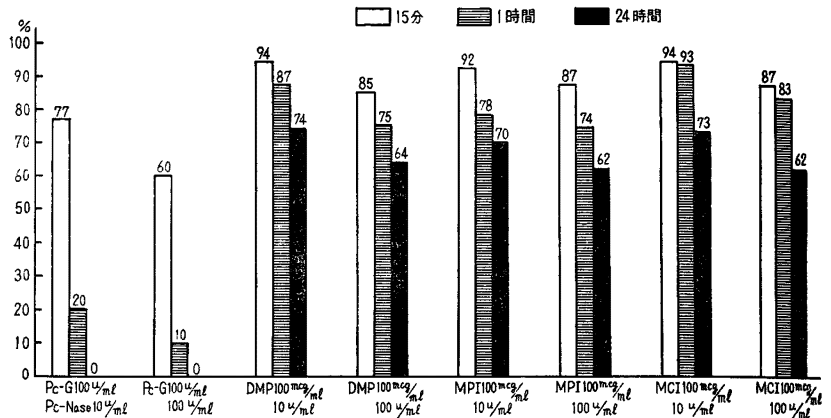
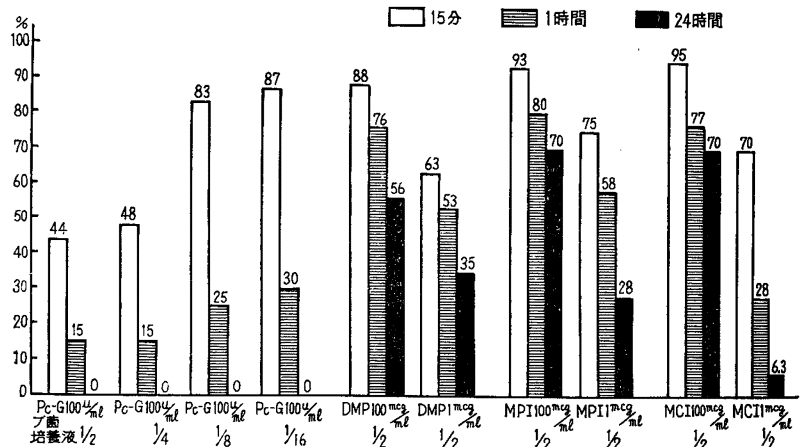


図 3 PC-G 高度耐性株 (最小発育阻止濃度 200 u/ml) による影響



に各 PC 剤 1 mcg/ml に培養液上清を作用させたものについても残存率を測定した。

i) PC-G: PC-G 100 u/ml にブ菌培養液を 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 の割合で加えた時の PC-G の残存率は 15 分後で夫々 44%, 48%, 83%, 87%, 1 時間後で夫々 15%, 15%, 25%, 30% となり, 24 時間後には PC-G は全部破壊された。

ii) DMP-PC: DMP-PC 100 mcg/ml 及び 1 mcg/ml に等量のブ菌培養液を作用させた時の残存率は夫々 15 分後で 88% 及び 63%, 1 時間後で 76% 及び 53%, 24 時間後で 56% 及び 35% となり, かなりの残存率を示した。

iii) MPI-PC: MPI-PC 100 mcg/ml 及び 1 mcg/ml に等量のブ菌培養液を作用させた時の残存率は夫々 15 分後で 93% 及び 75%, 1 時間後で 80% 及び 58%, 24 時間後で 70% 及び 28% と, DMP-PC を上まわる

残存率を示した。

iv) MCI-PC: MCI-PC 100 mcg/ml 及び 1 mcg/ml に等量のブ菌培養液を作用させた時の残存率は夫々 15 分後で 95% 及び 70%, 1 時間後で 77% 及び 28%, 24 時間で 70% 及び 6.3% となり, 極めて大量のブドウ球菌 PC-Nase を作用させた場合には MPI-PC に比し PC-Nase の影響を強くうけるように思われる。

c) PC-G 中等度耐性菌に対する抵抗性

PC-G による最小発育阻止濃度 12.5 u/ml を示した中等度耐性ブドウ球菌のブイオン培養液遠心上清を用い, 高度耐性株と同様な方法で各 PC 剤の残存率を測定した。

i) PC-G: PC-G 100 u/ml にブ菌培養液を 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 の割合で加えた時の残存率は 15 分後で夫々 70%, 77%, 88%, 90% となり, 1 時間後で夫々 40%, 60%, 69%, 75% で 24 時間後ではすべて完全に破壊された。即ち高度耐性株使用に比し残存率はかなり上昇しているが, 長時間作用させると同様に完全に破壊される。

ii) DMP-PC: DMP-PC の 100 mcg/ml 及び 1 mcg/ml に対し等量のブ菌培養液を作用させた時の残存率は夫々 15 分で 93% 及び 90%, 1 時間後で 79% 及び 80%, 24 時間後で 68% 及び 75% を示した。

iii) MPI-PC: MPI-PC の 100 mcg/ml 及び 1 mcg/ml に対し等量のブ菌培養液を作用させた時の残存率は夫々 15 分後で 95% 及び 70%, 1 時間後で 83% 及び 65%, 24 時間後で 74% 及び 50% であった。

iv) MCI-PC: MCI-PC の 100 mcg/ml 及び 1 mcg/ml に対し等量のブ菌培養液を作用させた時の残存率は夫々 15 分後で 95% 及び 90%, 1 時間後で 89% 及び 78%, 24 時間後で 80% 及び 68% となり, 中等度耐性株を作用させた場合は DMP-PC 及び MPI-PC と略匹敵する残存率を示した。

以上の如く, MCI-PC は *B. cereus* 由来 PC-Nase 及び中等度 PC-G 耐性株の分解酵素に対しては DMP-PC 及び MPI-PC と同程度の抵抗性を有するよう見受けられるが, PC-G 高度耐性株の PC-分解酵素を極めて大量に作用させた際には, その分解作用を受けやすく, 殊に長時間作用した時には残存率の低下が目立つようである。

図 4 PC-G 中等度耐性株 (最小発育阻止濃度 12.5 u/ml) による影響

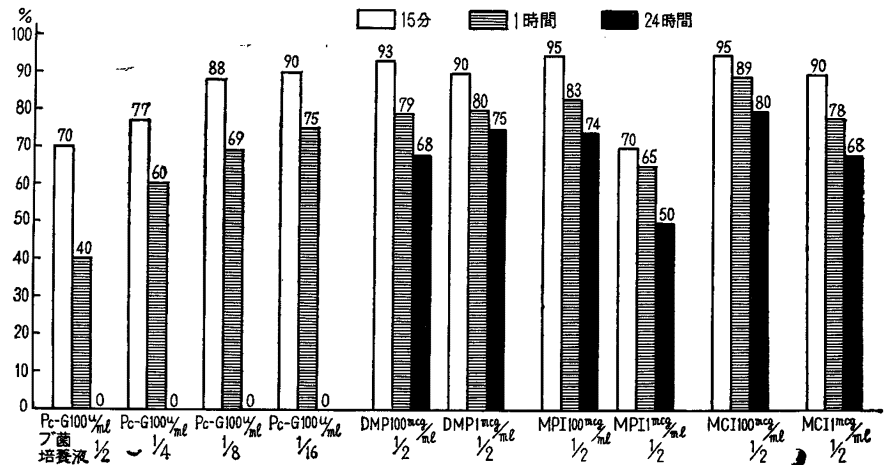


表 1 MCI-PC 500 mg 経口投与後の血中濃度

測定時間		1	2	3	4
血中濃度 (mcg/ml)	第 1 例	0.60	0.18	0	0
	第 2 例	0.60	0.12	0.1	0
	第 3 例	0.55	0.12	0.1	0
	第 4 例	0.64	0.14	0	0

### 3. 経口投与後の血中濃度

木下内科入院患者のうち, 抗生物質の治療を受けず, 胃腸, 肝障害のないもの 4 人をえらび, 早朝空腹時に MCI-PC 500 mg を内服せしめ, 1, 2, 3, 4 時間後に採血し, 枯草菌 MD 15 を検定菌とする Cup 法により各時間に於ける血中濃度を測定した。

第 1 例 ♂ 45 才, Morbus Basedowi

経口的に 500 mg を投与した後の血中濃度は 1, 2 時間後に夫々 0.6 mcg/ml, 0.18 mcg/ml となり, 3, 4 時間後には 0 となった。

第 2 例 ♂ 40 才, Nephritis chronica (腎機能略正常)

1, 2, 3 時間後に夫々 0.6 mcg/ml, 0.12 mcg/ml, 0.1 mcg/ml 以下となり 4 時間後には 0 となった。

第 3 例 ♀ 19 才, Nephritis chronica (腎機能略正常)

1, 2, 3 時間後に夫々 0.55 mcg/ml, 0.12 mcg/ml, 0.1 mcg/ml 以下となり, 4 時間後には 0 となった。

第 4 例 ♂ 45 才, Nephrose (腎機能略正常)

1, 2 時間後に夫々 0.64 mcg/ml, 0.14 mcg/ml となり, 3, 4 時間後には 0 となった。

以上の様に, 血中濃度は 1, 2 時間後でも低値を示し, しかも 3, 4 時間後にほとんど血中から消失しているが, ブドウ球菌に対する抗菌力と考え合せて経口投与の

図 5

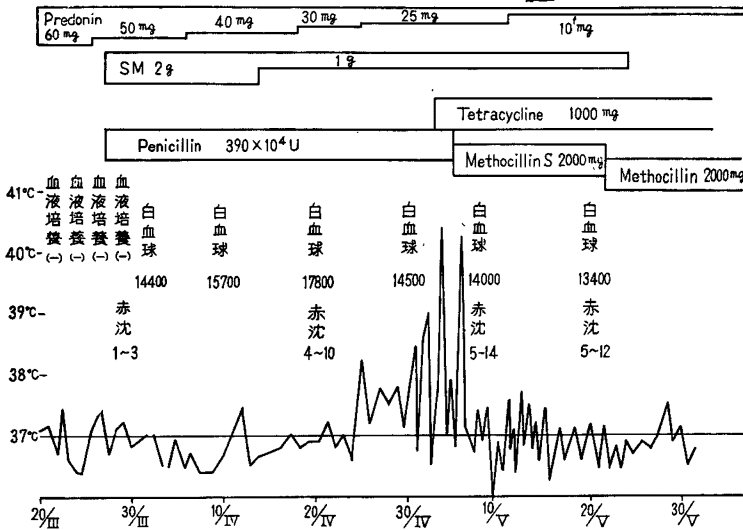


表 2 検査成績

	12/II	30/III	5/V	
赤血球数	352 × 10 <sup>4</sup>	520 × 10 <sup>4</sup>		
血色素	90%	95%		
白血球数	11,000	14,400	14,000	
好酸球	2	0	1	
桿状球	4	1	6	
分葉核	55	84	74	
リンパ球	34	11	10	
単球	4	4	9	
尿・糞便	異常なし			
赤沈	11/II	24/III	22/IV	5/V
梅毒血清反応 (-)	5~10	1~3	4~10	5~14
CRP	12/II	29/III	3/IV	6/V
ASLO	(-)	(±)	(-)	(+)
RAT	125 Todd.	166	100	100
Vidal				(-)
血清コレステロール	149 mg/dl			
血清 Na	143 meq/L			
K	4.5 "			
Cl	101 "			
総蛋白	5.8 g/dl			
残余窒素	22.6 mg/dl			
肝機能	正常			
胸部 X 線	左心房, 左心室軽度拡張			
電気泳動	正常			
GOT	28/III	29/III	30/III	1/VI
GPT	24	43	52	101
咯痰培養	結核菌 終始 (-)			
	一般菌 常在菌のみ			
血液培養	4回施行 全部 (-)			
心電図	房室間完全ブロック + 右脚又は左脚ブロック (交代性)			
脳波	Impression carotis sinus syncope			

場合は少くとも3時間毎に服用せしめる必要があると思われる。

4. MCI-PC 使用例

R. T. ♀ 38才, 主婦, 遷延性心内膜炎兼肺炎

家族歴, 既往歴, 共に特記すべきものなし。

現病歴: 昭和 37 年 8 月頃から起立性眩暈, 体動時心悸亢進, 呼吸促進があった。同年 9 月, 人工妊娠中絶をうけた。

10 月 26 日及び 11 月 10 日に仕事で全身倦怠感, 悪心に続き, 失神発作をみた。両回とも痙攣なく, 口より泡を発生し, 尿失禁を来し, 四肢冷感があったという。11 月 14 日木下内科外来

を訪れ, 脈搏整, 血圧は収縮期 140 mmHg, 拡張期 80 mmHg で, 心電図上に房室完全ブロックが認められ, 失神発作はこれに伴う Adams-Stokes 症候群と診断された。

38 年に入り 1 月 8 日, 2 月 10 日と失神発作があり, 2 月 11 日木下内科に入院した。

経過: 入院時心尖部に収縮期雑音をきき, 心電図で房室完全ブロックに加うるに右脚及び左脚ブロックが交互に出現し, 刺戟伝導系の広汎な障害の存在を思わせた。Adams-Stokes 症候群は不完全房室ブロックから完全ブロックへの移行の際惹起されたものと思われる。入院後は軽度の胸部圧迫感や呼吸困難を訴えることもあったが, 概して経過は順調であった。刺戟伝導系の異常を来した原因として, (イ) 心尖部の収縮期雑音, (ロ) 微熱の持続, (ハ) 自然球増多, (ニ) 刺戟伝導系の広汎な異常, (ホ) 発病前に人工妊娠中絶をうけていること等から感染, 即ち遷延性心内膜炎の存在が考えられた。4 回にわたる血液培養陰性, 赤沈値正常等の否定的材料もあったが, 抗生物質治療を開始した。まず水性 PC 1 日 390 万単位及び SM 1 日 2g を 3 月 28 日から筋注し, 4 月 3 日より微熱がとれ, 自覚的にも改善がみられた。4 月 14 日より SM 1 日 1g とし, この間抗生物質治療前から始めていたプレドニンを 60g → 50g → 40g → 30g → 25g と漸減していたが, 4 月下旬から 37.2 ~ 3°C の微熱が現れ, ついで階段状に上昇し, 5 月 3 日 39°C, 5 月 5 日 40.5°C に達した。胸部で右下肺野に Giemen をきき, X 線上両肺野に気管支肺炎様陰影の出現をみた。入院以来のプレドニン使用と PC, SM 併用に伴う菌交代症或は院内感染性肺炎と考えられ, 5 月 3 日よりテトラサイクリン 1 日 1g 内服を, 5 月 5 日か

らペニシリンをメトシリンS 1日 2,000 mg 筋注に切り代えた。喀痰からはナイセリア及びカンジダのみ検出されたが、血液培養は行なわなかった。メトシリンS筋注3日目より37.3°C程度に解熱し、以後、時に37.8°C位まで熱発するが直ちに解熱し、胸部理学的及びX線学的所見も改善をみた。5月20日よりメトシリンSのサンプルが中絶したのでメトシリンに変更、この間白血球数は常に高値を示し、赤沈値は正常域のままさしたる変動をみないが、自覚的に改善は著明であつた。6月30日全ての抗生物質治療を中止、観察中であるが失神発作全くなく、順調な経過をとつている。

#### 5. 総括

MCI-PCは抗菌力に於いてDMP-PCよりもすぐれ、MPI-PCと略匹敵する成績を示した。PC-G高度耐性ブドウ球菌に対しても強い抗菌作用を有し、またMCI-PC耐性株が認められなかつたことについてはDMP-PC、MPI-PCと同様である。

PC分解酵素に対してもかなり安定であるが、大量の

分解酵素を長時間作用させた場合にはDMP-PC、MPI-PCに比し残存率の低下の度合が大きく、分解酵素の影響をややうけやすい様に感じられる。従つて抗菌力試験に際しても接種菌量が極めて大である場合はその成績に変動があるかとも考えられるが、私共の検査でブイヨン18時間培養ブドウ球菌 $10^8$ /mlを接種してもすぐれた成績を挙げているので、日常行なわれる寒天平板上の感受性試験に際してはPC分解酵素の影響は無視してよいと思われる。

MCI-PCを経口的に投与した後の血中濃度は低値を示し、しかも3、4時間後には殆んど消失しているので、抗菌力と考え合せて経口投与は相当頻回に行なう必要があり、重症例には筋注を行なうべきであろう。

次に1例ではあるが原因菌の検出できなかつた遷延性心内膜炎と思われる患者の、ステロイド、ペニシリン、ストレプトマイシン治療中に併発した急性肺炎に対してMCI-PC 2,000 mg/T注射を行ない、自覚的に著明な改善を認めた。