

Methylchlorophenylisoxazolyl-Penicillin の血中濃度, 臓器内濃度,
ブドウ球菌感受性ならびに臨床使用成績

大久保滉・藤本安男・岡本緩子・楠野弥与子
鉄谷多美子・小川道子・竹尾信男・南淵宏子
関西医科大学第1内科

(昭和 38 年 7 月 30 日受付)

私共は新しい合成 Penicillin 製剤である Methylchlorophenylisoxazolyl-Penicillin (メトシリン S) (以下, MCI-PC と略) の血中濃度, 臓器内濃度を測定し, ブドウ球菌のそれに対する感受性を検査し, かつ臨床的に使用したので, その成績を報告する。

I. 血中濃度

測定法としては帯培養法 (大久保, 古川) を用い, 枯草菌 PCI 219 株を試験菌とし, 標準品 (985 mcg/mg) から作った既知力価の標準溶液による阻止帯の長さから標準線を作り, 試料の濃度を算出した。

1) 経口投与: 健常者および諸種疾患患者 (腎疾患患者を除く) (すべて成人) 16 例に MCI-PC 500 mg (2 Capsel) を, 朝空腹時に経口投与し, 逐時的に血清中濃度を測定した。

測定値は図 1 (a) および表 1 に示す通りで, 図中大

表 1 MCI-PC 血中濃度 (500 mg per os)
(mcg/ml)

	1/2°	1°	2°	3°	4°	5°
T. T. *	0.38	0.88		4.50	0.39	0
O. K. *	4.50	2.30	2.05	0.80	0.32	0
O. G. *	0.40	0.70	1.04	1.07	0	0
U. N. *	4.60	3.20	2.30	3.90	0	0
F. J. *	1.80	1.30	1.30	0.48	0.60	0.64
T. N. *	4.00	2.30	0.45	0.30	0	0
O. T. *	1.90	2.40	1.00	0.38	0.30	0
Y. N. *	0.70	1.10	0.40	0	0	0
U. H. *	5.20	2.00	0.45	0.40	0	0
M. B. *	7.00	4.40	0.90	0.46	0.30	0.30
M. H.	8.80	4.00	1.03	1.03	1.08	1.03
S. H.	2.40	14.20	15.00	10.50	3.05	1.70
M. I.	5.20	3.30	1.07	0.62	0.33	0
I. H.	1.05	3.80	4.50	2.50	0.62	0
K. D.	4.20	2.50	2.05	0.96	0.56	0.38
M. T.	1.99	3.30	1.45	1.02	0.45	0.31
平 均	3.59	3.23	2.28	1.80	0.50	0.27
Cross over した例の平均*	3.05	2.06	1.10	1.23	0.19	0.09

い線で示したのが平均値である。ピークは大体 30 分後にあり, 平均 3.59 mcg/ml で, 1 時間後もこれに近く, 平均 3.23 mcg/ml, 以後漸次下降し, 2 時間 2.28, 3 時間 1.80, 4 時間 0.50 となり, 5 時間後には 16 例中 10 例は測定不可能の低値となつたが, 6 例中はなお測定可能の範囲にあつた。

以上の測定成績を Methylphenylisoxazolyl-PC (MPI-PC と略) のそれと比較するために, 上記 MCI-PC を投与した 16 例のうち 10 例と, 別の 1 例, 計 11 例に MPI-PC 500 mg (Capsel 入りのもの) を同様経口投与して後, その血中濃度を測定した。その成績は図 1 (b), 表 2 の如く, 平均値のピークは 1 時間後にあり, 2.47

表 2 MPI-PC 血中濃度 (500 mg per os)
(mcg/ml)

	1/2°	1°	2°	3°	4°	5°
T. T. *	2.60	1.70	1.20	0.80	0	0
O. K. *	0.63	1.80	1.70	0.68	0	0
O. G. *	0	4.10	1.60	0	0	0
U. N. *	0.20	0.70	2.30	1.50	0.57	0.34
F. J. *	4.70	2.20	1.40	0.96	0.94	0.52
T. N. *	1.60	1.80	1.10	0.52	0.20	0.20
O. T. *	5.00	3.90	1.10	0.80	0.65	0.52
Y. N. *	4.50	3.80		1.00	1.00	0.80
U. H. *	3.00	2.45	1.00	0.52	0	0
M. B. *	2.30	1.90	1.50	0.50	0	0
O. M.	1.40	2.90	1.40	0.50	0	0
平 均	2.38	2.47	1.43	0.77	0.35	0.21
Cross over した例の平均*	2.45	2.44	1.29	0.73	0.34	0.24

表 3 MCI-PC 250 mg 筋注後の血中濃度
(mcg/ml)

	1/2°	1°	2°	3°	4°	5°
M. K.	3.20	3.20	0.82	0.45	0	0
H. J.	3.80	2.90	2.30	1.10	0.36	0
A. T.	2.01	2.50	1.01		0.45	
平 均	3.00	2.87	1.38	0.77	0.40	0

mcg/ml で、30分値もこれに近く、2.38であり、2時間値 1.43, 3時間値 0.77, 4時間値 0.35, 5時間値 0.21 mcg/ml で、さきの MCI-PC の平均値とくらべると全経過を通じて低い。しかし、Cross over した 10 例のみについて平均値を比較すると、表 1、2 下段および図 1 の如くで、30分値はやはり MCI-PC の方が高いが、1時間値、2時間値は MPI-PC の方がやや高くなっている。これは主として、Cross over しなかつた MCI-PC 測定例のうちの 1 例が 1時間値 14.2, 2時間値 15.0 と云う高値を示したために MCI-PC 測定全例の平均値が高くなったものと思われる、この点を考慮して、結局私共の測定成績では MCI-PC と MPI-PC との血中濃度には大きな差はないと云う結果である。

Cross over した個々の例を見ると、MCI-PC の方が高かつたもの 6 例、MPI-PC の方が高かつたもの 4 例である。

なお 1 例について MCI-PC 250 mg の毎 4 時連続投与を行ない、その間の血中濃度を測定したが、各投与時直前の濃度はそれぞれ 0.45, 1.65, 0.40, 1.15 mcg/ml で、特に蓄積の傾向は認められなかつた。

2) 筋肉内注射: MCI-PC の 250 mg 筋注後の血中濃度を 3 例について測定した成績は表 3 の如くで、平均値は 30 分後 3.00, 1 時間後 2.87, 2 時間後 1.38, 3 時間後 0.77, 4 時間後 0.40 で、この測定時間に関する限り、500 mg 経口投与に匹敵する血中濃度が得られた。

II. 臓器内濃度 (ラット)

ラットに、体重 g 当り 9mcg の MCI-PC を経口投与し、30分、1時間および 2時間後に瀉血致死させ、直ちに各臓器を乳鉢でできるだけ磨碎し、これに生食水

図 1 血中濃度

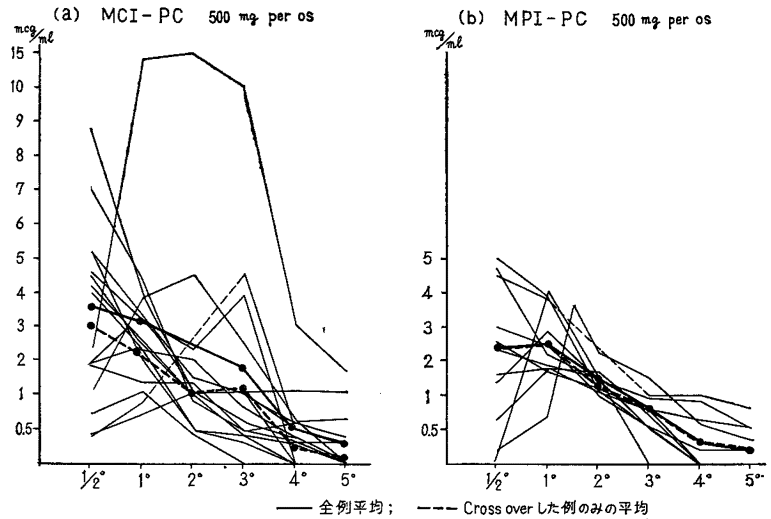


図 2 臓器内濃度

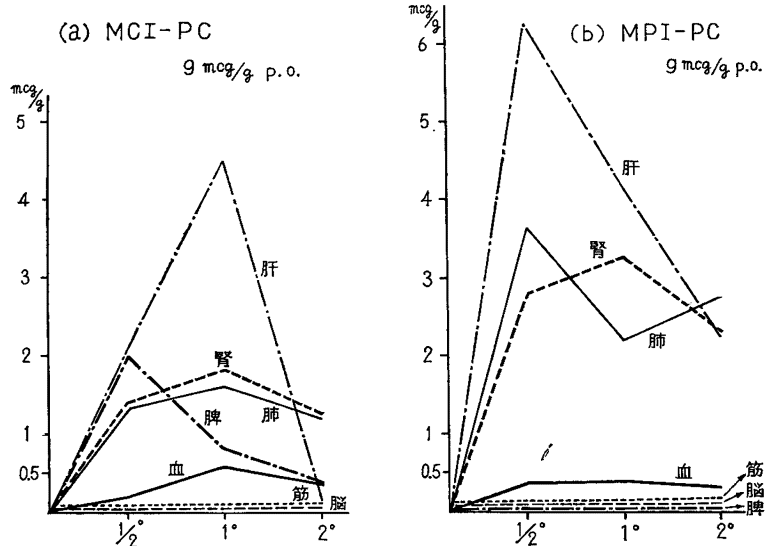


表 4 臓器内濃度 (ラット) (mcg/g)

	MCI-PC 9 mcg/g per os			MPI-PC 9 mcg/g per os		
	1/2°	1°	2°	1/2°	1°	2°
Liver	2.10	4.50	±	6.25	4.13	2.25
Spleen	2.00	0.80	0.36	0	0	±
Kidney	1.40	1.80	1.25	2.80	3.23	2.28
Lung	1.38	1.60	1.18	3.65	2.18	2.73
Brain	0	0	0	0	0	0
Muscle	0	0	0	0	0	0
Blood	0.20	0.59	0.15	0.37	0.38	0.33

(pH 7.0) を 4 倍量加えて 5 倍稀釈エマルジョンとし、5~6 時間氷室に保存し、MCI-PC が十分拡散均質化する

表 5 *Staph. aureus* の感受性の相関

(a) MCI-PC PC-G

PC-G \ MCI	<0.05	0.05 ~0.2	0.4 ~0.8	1.5 ~3.0	6.0 ~12.5	25<
<0.05		●				
0.05~0.2			●	●		
0.4~0.8		● ●	● ●			
1.5~3.0		●	●			
6.0~12.5		●	●	●		
25<		●	● ● ● ● ● ● ● ●	●		

(b) MPI-PC PC-G

PC-G \ MPI	<0.05	0.05 ~0.2	0.4 ~0.8	1.5 ~3.0	6.0 ~12.5	25<
<0.05		●				
0.05~0.2		●	●			
0.4~0.8		● ●	● ●			
1.5~3.0			●			●
6.0~12.5			● ●	●		
25<		●	● ● ● ● ● ● ● ●			●

(c) MCI-PC MPI-PC

MPI \ MCI	<0.05	0.05 ~0.2	0.4 ~0.8	1.5 ~3.0	6.0 ~12.5	25<
<0.05						
0.05~0.2		● ●	● ● ●			
0.4~0.8		● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ●		
1.5~3.0		●				
6.0~12.5						
25<			● ●			

図 3 *Staph. aureus* の感受性

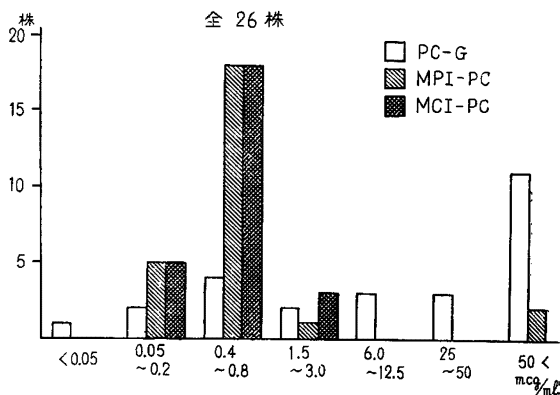
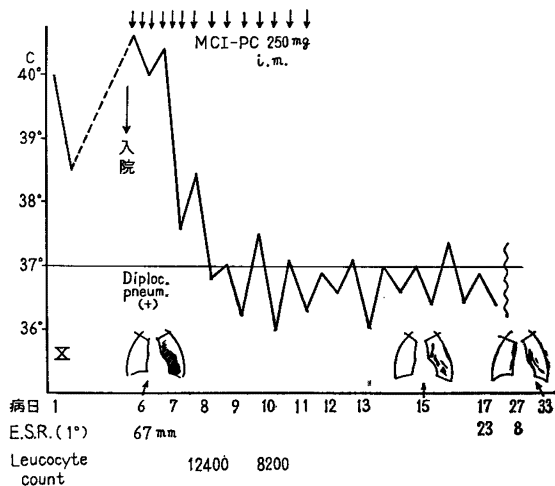


図 4 急性肺炎 三木例 19 才



III. ブドウ球菌の感受性

私共が患者から分離した病原性ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 26 株について PC-G, MPI-PC, MCI-PC に対する試験管内感受性を測定した。培地はブイヨンを用いて倍数希釈系列を作り、18 時間培養後判定した。その成績は図 3 に示すように、PC-G に対しては 50 mcg/ml 以上耐性のもの 11 株に達するのに反し、MCI-PC では 1 株もなく、すべて 0.05~3.0 mcg/ml、大多数は 0.4~0.8 mcg/ml の範囲にあつた。MCI-PC と MPI-PC とを比較すると、MPI-PC に対しては 50 mcg/ml 以上耐性のものが 2 株あつたが、MCI-PC にはこれではなく、その他の株の感受性分布はほぼ同等であつた。

なお、個々の株について、PC-G, MPI-PC, MCI-PC 3 剤に対する感受性の相関々係をみると、表 5 (a), (b), (c) のように、MCI-PC に対しては PC-G 感受性と全く無関係にすべて 0.05~3.0 mcg/ml で阻止され、MPI-PC と PC-G との関係もほぼ同様であるが、ただ両者に

るのを待ち、その上清中の MCI-PC 濃度を帯培養法で測定した。

その成績は表 4 および図 2 の如くで、肝にもつとも高く、1 時間後に 4.5 mcg/g、ついで脾、腎、肺の順で、脳および筋にはほとんど証明できなかつた。

この成績を、同じくラットに MPI-PC 9 mcg/g 経口投与した場合の臓器内濃度 (表 4 および図 2) と比較すると、MCI-PC の方が肝、腎、肺の濃度が低い。脾の濃度は MCI-PC の方が高い。筋、脳には証明されない。なおこの際の血中濃度は大差がなかつた。

表 6 MCI-PC 臨床使用例

患者名	年齢, 性	病 名	起 炎 菌	MCI-PC 用量	効 果	副 作 用	備 考
	19 ♂	急性肺炎	<i>Diploc. pn.</i>	250 mg i. m. 3回×2日間 2回×4日間	+	— (但し局所 疼痛あり)	40°Cの高熱が翌日より急激に下熱
	52 ♂	肺化膿症	<i>Staph. Strept.</i>	250 mg i. m. 3回×6 1/2 日	±	— (同上)	やや下熱傾向を示したが喀痰は不変
	48 ♀	肺結核混合感染	<i>Strept.</i>	250 mg i. m. 3回×5日	—	— (同上)	重症で投与中に死亡
	60 ♂	肺結核混合感染	<i>Staph. aureus</i>	250 mg i. m. 3回×9日	—	— (同上軽度)	下熱せず喀痰不変
	48 ♀	敗血 脳膿 症瘍	<i>Staph.</i>	500 mg p. o. 3回×3日 750 mg p. o. 4回×3日	—	—	下熱せず
	28 ♀	扁桃炎		500 mg p. o. 3回×4日	不明		その後来院せず
	43 ♀	胆嚢炎	<i>Escher. coli</i> <i>Klebsiella</i>	500 mg p. o. 3回×4日	—	—	下熱せず症状不変

耐性のもの1株と、PC-Gに1.5 mcg/mlでMPI-PCに100 mcg/ml以上と云う1株とが発見された。MCI-PC, MPI-PCに対する感受性はほぼ平行しているが、MPI-PC耐性の2株はいずれもMCI-PC 0.4 mcg/mlで阻止された。

以上のように、私共が分離したブドウ球菌はMCI-PCに対してはMPI-PCと同様に、PC-G耐性菌も感受性で、MCI-PCには耐性菌がみられない。

IV. 臨床成績

急性肺炎1例、肺化膿症1例、肺結核混合感染2例にMCI-PC 1回250 mgを8時間毎に筋注し、脳膿瘍を伴う敗血症1例、扁桃炎1例および胆嚢炎1例に500 mgまたは750 mg ずつ1日3~4回経口投与した

(表6)。

もつとも著効をみた急性肺炎の症例の経過を図4に示す。最初40°C台の高熱があり、喀痰より肺炎双球菌を証明したが、MCI-PC注射2日目には38°C台となり、4日目には平熱となり、理学的所見も著しく軽快した。

その他の症例には臨床効果は不変あるいはやや有効であった。

副作用としては、筋注のばあいには局所の疼痛があつたが、その他には特記すべきものはなかつた。

以上、MCI-PCについて、私共の得た成績を報告したが、本剤は優れた合成ペニシリン剤であつて、利用の価値が高いものと考えられる。