

Methyl chlorophenyl isoxazolyl Penicillin に関する臨床実験

勝 正 孝・小 川 順 一

伊 藤 周 治・島 田 佐 仲

川崎市立病院

(昭和 38 年 8 月 23 日受付)

I. はじめに

ペニシリン (PC) は抗生剤のうち最も早くかつ広く使用され、現在でも非常に重要な抗生剤である。しかし一方に於てショックに対する危惧が使用を逡巡させ、他方に於て耐性菌、特に耐性ブドウ球菌 (ブ菌) の出現が大きな問題となつて来た。最近の報告の一例を第 1 表に示すが、米国に於ても本邦に於ても各種抗生剤に耐性のブ菌は次第にその頻度を増し、それが難治な感染症の原因となり、更に hospital staphylococci の別名を与えられている様に、それが手術、骨折整復、点滴静注などの病院内での処置に続発することは重要な問題と云わなければならない。これに対しカナマイシン (KM)、ノボピオンシン (Nb) など新しい抗生剤が次々と登場しかなりな成果を挙げていることは非常によろこばしいことであるが、PC もまたこれら時代の流れに応じて大きな変貌、発展を遂げたことは周知のことである。すなわち 6-Amino penicillanic acid の生合成に成功して以来、これを母体として、これに合成により各種の側鎖を導入して全く新しい PC 剤が次々と創製されて来た。これら新合成・半合成 PC はショックなど重篤な副作用を減少させ、血中濃度を安定せしめ、そして耐性ブ菌にも有効であるべく改善されている。

第 1 表 抗生剤耐性ブ菌の頻度

	米 国			日 本	
	Woodley 1961			小酒井, 他	
	1958	1959	1960	1957.8~1958.7	1958.8~1959.7
PC	70	76	69	62.8	74.1
SM	51	73	68	28.2	38.1
TC	63	69	62	23.8	36.5
CP	23	35	34	3.4	6.2
EM	22	37	34	0.4	0.4
KM	0	11	32		
NM	0.5	13	27		
OM	0.5	10	11		
Nb	2	4	4		
菌株数	471	860	632		

我々は最近 Methyl chlorophenyl-isoxazolyl Penicillin (MCI-PC) を試用する機会を得たので、その 2, 3 の知見について報告する。

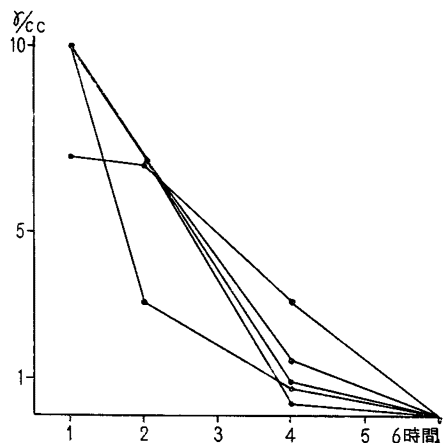
II. 血中濃度

5 例の健康成人に 500 mg の MCI-PC を 1 回経口投与し、その血中濃度を経時的に測定し、第 1 図の如き成績を得た。すなわち 5 例中 4 例に於て投与 1 時間後 10 mcg/cc と上昇し、2 時間後に於ては 3 例が 7 mcg/cc、1 例は 6.8 mcg/cc であつたが 1 例は 3.1 mcg/cc と減少していた。4 時間後になると 3.1 mcg/cc から 0.3 mcg/cc の間でバラツキを示しているが、6 時間後には全例消失した。

III. 我々の病院に於ける耐性ブ菌

1963 年 1 月より 6 月までの間に川崎市立病院外科に於て病巣より新しく分離されたブ菌 59 株について各種抗生剤に対する感受性を測定し、第 2 表に示す様な成績を得た。米国に於て耐性ブ菌と云うのは PC, SM, TC 3 剤に耐性を示すものと一般に云うのであるが、我々の今回の検索の範囲に於てもこれら 3 者に耐性を示すブ菌がかなり高率に認められた。PC に対し 3.12 mcg/ml 以上の耐性を示したのは 59 株中 40 株 67.8% であり、SM 12.5 mcg/ml 以上耐性を示したのは 13 株 22.2%、

図 1 MCI-PC 500 mg 経口投与時の血中濃度 (川崎市立病院)



第2表 1963 年前半外科分離ブ菌抗生剤感受性 (59 株)

抗生剤 mcg/ml	PC	SM	CP	TC	KM	EM	Nb	Fd	Rifam	MPI-PC	MCI-PC
>100	17	7	0	24	0	1	0	0	0	0	0
100	12	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
25	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
12.5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6.25	1	16	55	1	0	0	0	0	0	0	0
3.12	8	25	2	0	2	0	0	0	0	0	0
1.56	5	2	0	4	4	0	0	0	0	0	1
0.78	4	1	0	28	36	0	1	0	0	6	8
0.39	0	2	0	1	10	17	7	1	0	53	35
0.19	4	0	0	0	3	39	50	3	46	0	15
0.09	3	0	0	0	3	2	1	44	9	0	0
0.04	3	0	0	0	0	0	0	10	3	0	0
0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
耐 性 率	67.8	22.2	3.4	42.4							

(川崎市立病院)

TC 12.5 mcg/ml 以上耐性のもは 25 株 42.4% であつた。この成績は第1表にある小酒井等の 1958 年 8 月より 1959 年 7 月に至る 1 年間の成績と比較して PC, SM に対しては頻度が低下し TC に対しては増加しているが、地域的なあるいは時間的な変動の差を越えて云い得ることは、病原ブ菌のうちかなり高率に耐性ブ菌が存在し、特に PC に耐性を示すブ菌が過半数を占めると云うことである。これに対し KM や Nb などの新しい抗生剤に対しては稀に耐性を示すものが散見されるがほとんど感受性であり、新合成 PC である MCI-PC 及び MPI-PC に対しては耐性を示すものは全くなかつた。

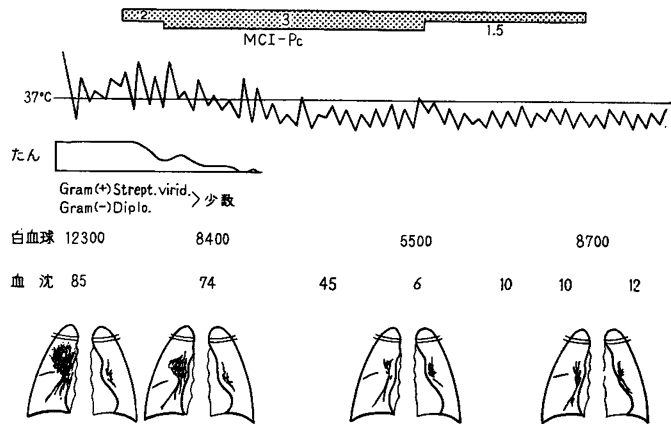
IV. 臨床例

昭和 38 年 3 月より 5 月までの間に川崎市立病院内科に入院した 5 例の患者に対し MCI-PC を投与し、4 例に於て認めるべき効果を得たので、次に各個に例示する。

症例 1 55 才, 男, 肺化膿症 (第 2 図)

昭和 38 年 2 月中旬より時々 39°C におよぶ高熱が出没し、2 月 24 日より呼吸困難、右胸痛があつた。しかしその時は某医に胸部レ線写真には特に異常なしと言われた。その後も症状の改善なく、3 月 2 日より PC、次で CP の投与を受けたが何れも無効で、3 月 10 日頃より咳嗽、喀痰が著明かつ次第に悪臭を帯びる様になり、3 月 17 日には血痰の喀出をみたので、3 月 18 日当院

図 2 55 才, 男 肺化膿症 (川崎市立病院)



に入院した。

入院時体温 38.6°C, 白血球数 12,300, 血洗 1 時間値 85, 胸部レ線写真右上肺野に空洞を有する広範な陰影を認めた。しかし喀痰中よりは緑色レンサ球菌とグラム陰性双球菌を夫々少数のみ検出したにすぎなかつた。MCI-PC 1 日 2.0g を 3 日間投与したが下熱傾向なく痰量も減少しなかつた。4 日目より 1 日 3.0g に増量したところ 2 日目より下熱の傾向を示し、同時に痰量も減少した。その後は血沈値、白血球数、胸部レ線写真なども順調に改善された。MCI-PC は 31 日間総計 77g 投与したが副作用として胸やけの訴えがあり、特に空腹時に服薬すると著明であつたが投与を中止するほどではなかつた。

症例 2

49 才, 男, 肺炎兼肺結核症

(第3図)

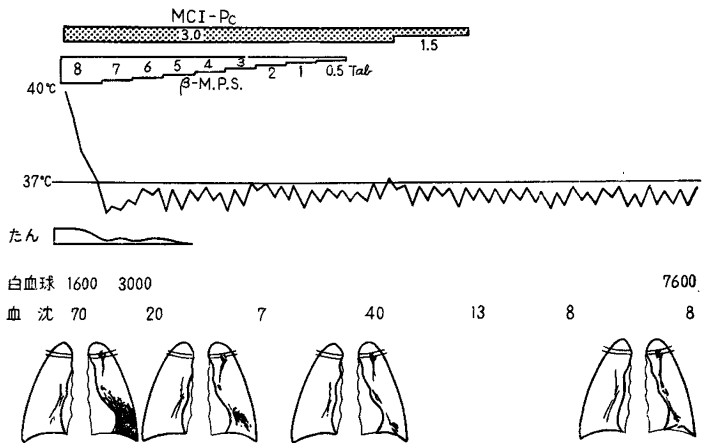
昭和 38 年 3 月 23 日突然悪寒と共に発熱を来し、次で咳嗽、喀痰、胸痛などを覚え、次第に増強し、3 月 25 日当院に入院した。

入院時体温は 39.9°C に達し、血沈 1 時間値 70、白血球数は 1,600 であつたが、胸部レ線写真で左下肺野に広範な陰影を認め、喀痰中より肺炎菌は検出し得なかつたが大葉性肺炎の像であつた(喀痰培養ではグラム陽性双球菌、グラム陰性双球菌、溶血性レンサ球菌、緑色レンサ球菌などが混在し、試みに全体として感受性試験を行なつたところ CP, TC, LM は有効であつたが、PC, EM, Nb, SM, KM, NM は無効であつた)。又同時に右鎖骨下にやや固い結核性の陰影も認めたが、喀痰中より結核菌の検出はなかつた。入院後直ちに MCI-PC 1 日 3.0g の β -Methyl prednisone 1 日 32 mg (8 錠) の併用を行なつたところ急速に下熱し一般状態も好転した。胸部レ線写真上結核性陰影には変化なかつたが、左下肺野の陰影は速かに吸収され、40 日後には全く消失した。MCI-PC は 27 日間総計 72 g を投与したが、認めるべき副作用はなかつた。

症例 3 24 才、女、肺炎兼心外膜炎 (第 4 図)

38 年 4 月 23 日頃より発熱と右下顎部の腫脹を来した。体温は次第に上昇して 39.0°C にも達し同時に咳嗽、喀痰を伴つた。某医にて感冒として処置を受けたが軽快せず、4 月 26 日当院外来に受診した。初診時右下顎部の腫脹著明でかつ両側扁桃肥大あり、TC 1 日 1,500

図 3 49 才、男、肺炎兼肺結核症 (川崎市立病院)

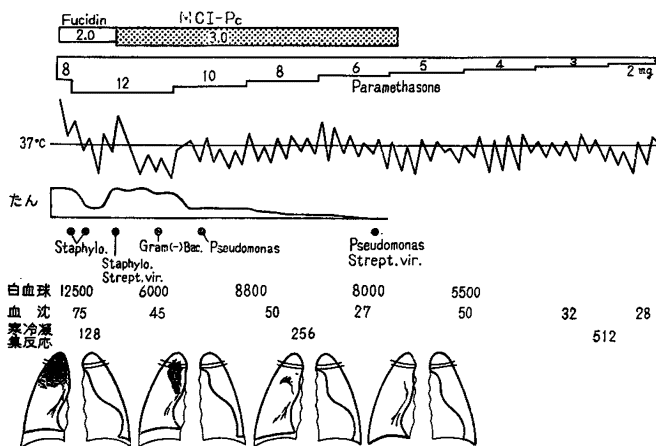


mg の投与を行なつたが下熱せず、右下顎部の腫脹は次第に縮小したが、咳嗽、喀痰はむしろ増強し、更に胸痛、胸内苦悶、呼吸困難を覚える様になつた。4 月 30 日胸部レ線写真を撮影したところ右上肺野に広範な陰影が認められた。胸部レ線写真にややうすい陰影と著明な心陰影の拡大を認めたので入院せしめた。

入院時心電図に於て低電位差、ST 上昇など心外膜炎の所見を認めた。38.5°C の高熱と共に全身状態もかなり悪化していたので Fucidin 1 日 2.0 g と Paramethasone 1 日 8 mg を併用した。

入院第 2 日目と第 3 日目の喀痰培養にて黄色ブ菌を純培養状に検出したが、この菌は PC, Nb には耐性で、他の抗生剤には感受性であつた。体温は一旦下降を示し、痰量も減少したが、第 4 日目より再度発熱、痰量増加を来し、培養でなおブ菌を検した。そこで Fucidin を MCI-PC 3.0 g の内服に変更したところ翌日より下熱し、痰量も減少し、かつ培養してもブ菌を検出し得なくなつた。胸部レ線写真上でも陰影は次第に吸収され約 3 週間後全く消失した。本例は心外膜炎の合併もあるが、更に問題となるのは寒冷凝集反応が 128 倍より 512 倍と上昇し、更にその後の検索により 128 倍に下降すると言ふ有意の変動を示していることで、ブ菌による肺炎とはにはわかには断定し得ない。しかしこれが原発性非定型肺炎であるとしても喀痰培養の成績などからブ菌によるかなり濃厚な混合感染を起していた事は充分考え得ることであり、それに対し MCI-PC が有効であつたと考えられる。MCI-PC は 20 日間にわたり総

図 4 24 才、女、肺炎兼心外膜炎 (川崎市立病院)



計 60 g を投与したが、投与中胃部不快感、胸やけなどの訴えが強かつた。

症例 4 37 才、女、亜急性細菌性心内膜炎 (第 5 図)

先天性心疾患 (恐らく心房中隔欠損) をもつ患者であるが、昭和 37 年 8 月 10 日頃下肢を虫に刺された後化膿し、某医で丹毒と言われたが殆んど放置していた。その後 38~39°C の高熱が出没していたが全く医療を受けずにいたところ、昭和 38 年 2 月頃より諸所関節痛、胸痛などを覚える様になり、4 月 30 日当院に入院した。

入院後 39.5°C におよぶ高熱弛張し、3 日間連続施行した動静脈血培養よりグラム陽性の *Streptococcus intermedius* を検出し得た。Fucidin 1 日 1.5 g、更に 1 日 3.0 g を経口投与したが下熱傾向なく、途中施行した血液培養にてもなお菌を検出したので、MCI-PC 1 日 3.0 g の経口投与に変更した。翌日より下熱を示したがなお微熱が出没していた。MCI-PC 服用後次第に胃部不快感などが出現し、10 日目頃よりさらに悪心、嘔吐を来す様になって服用不能となつた。その為 MCI-PC を 500 mg づつ 4 回、

1 日 2.0 g の筋注に変更した。その後もなお微熱の出没や血沈促進などが認められたが、血液培養では菌は検出されなかつた。これは先天性心疾患の存在と共に、発病後かなり日数を経過してから治療を始めたので入院時既に心不全状態を呈しており、諸症状の改善に日数を要したものである。その後心内膜炎の炎症々状は軽快したと思われるが、心不全は次第に増悪し、強心剤、利尿剤など症状の改善に努力したが遅々として好転せず、患者の強い希望もあつて心不全のまま退院した。

症例 5 16 才、男、流行性髄膜炎 (第 6 図)

昭和 38 年 5 月 18 日烈しい頭痛、悪心、嘔吐をもつて発症し、体温 39.5°C に上昇した。翌日も同様な状態を続け某医にて治療を受けたが軽快せず、5 月 20 日腰椎穿刺で流行性髄膜炎と診定されて当院伝染病棟に収容された。入院時意識は明瞭であつたが頭痛激しく、項部強直、ケルニッヒ症状が著明であつた。髄液は混濁し初圧 380 mmH₂O、細胞数 4122/3、蛋白 200 mg/dl、糖 2 mg/dl、培養により *N. meningitidis* を検出し得た。MCI-PC 1 日 2.0 g の筋注、さらに 3.0 g に増量投与

図 5

37 才、女、亜急性細菌性心内膜炎 (川崎市立病院)

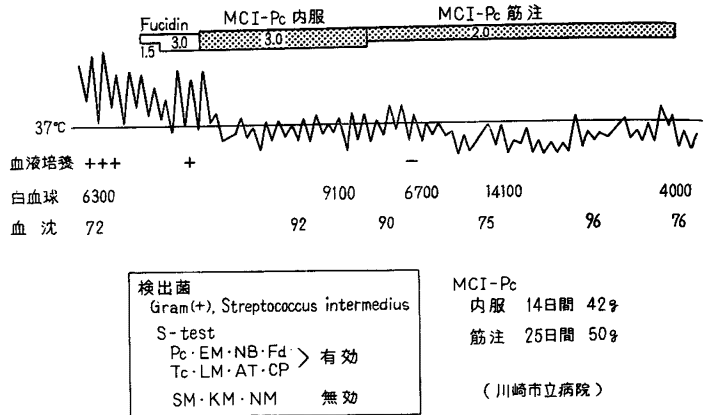
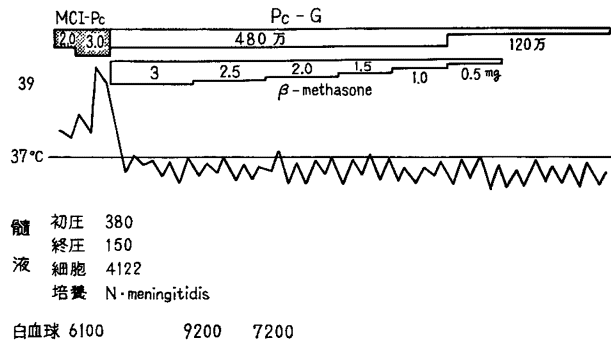


図 6

16 才、男、流行性髄膜炎 (川崎市立病院)



したが下熱傾向なく、諸症状の改善もなかつたので、Pc-G 1 日 480 万単位の筋注と β -methazone 3 mg の併用に変更したところ下熱と共に諸症状も次第に改善されて、治療退院した。MCI-PC 無効例である。

V. むすび

MCI-PC はもつとも新しい合成 PC であり、その組成の中に Cl を有していることが、これ以前に発表された DMP-PC や MPI-PC などと異なっている点である。抗菌スペクトルはグラム陽性球菌類に対して有効であり、更にいわゆる耐性菌を目標にして改良されたものであるが、耐性菌に対しても感受性菌に対しても同様な効果を有することが特徴とされている。内服によつても使用でき、ショック等の重篤な副作用はないと云われている。その生物学的性状等については省略するが、今回の我々の検討の範囲でみると、500 mg 1 回の内服により 1 時間後既に 10 mcg/cc にまで血中濃度の上昇を見たが、4 時間後では有効濃度以下を示す例もあつた。病巣よりの新鮮分離菌 59 株について検討した感受性検査では、かなりの頻度いわゆる耐性菌が存在していたが、MPI-PC、Fucidin などに対すると同様に未だ

MCI-PCに耐性の菌株はなかつた。臨床例は5例のみであるが、PC耐性ブ菌に対し認めるべき効果を示し、又他の薬剤の無効であつた肺化膿症や亜急性細菌性心内膜炎に有効であつた。しかし *N. meningitidis* に対しては無効であつた。

副作用としては重篤なものはなかつたが、5例中3例に胸やけ、食思不振などがあり、1例では悪心、嘔吐の為服用を中止しなければならなくなつたのは、今後なお改良の余地があるものと思われる。