

Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin の体液中濃度測定法, 感受性ディスク法, ペニシリン分解酵素抵抗性に関する検討ならびに臨床経験

金 沢 裕・倉 又 利 夫

新潟鉄道病院

(昭和 38 年 9 月 18 日受付)

ペニシリンの母核 6-Amino penicillanic acid から新しく誘導合成された新合成ペニシリンの1つである¹⁻⁴⁾Methylchlorophenylisoxazolyl-Penicillin (以下, MCI-PC と略記) についての臨床検査法としての体液中濃度測定, ディスクによる感受性測定法, ペニシリン分解酵素に対する態度ならびに臨床的治療成績について検討したので報告する。

体液中濃度測定法

私^{4,5)}どもがすでに各種の化学療法剤の体液中濃度測定法としてたびたび報告した薄層カップ法を適用した。

実験方法

検定菌: *B. subtilis* PCI 219 芽胞液 (約 10^8 /ml) 程度の芽胞含有, 年余にわたって保存可能である。

培地: 普通寒天培地 pH 6.5

検定平板作製: 溶解して 60~70°C に保つた上記寒天培地に検定菌芽胞液を 1% に加えて混和し, 水平におかれた底の平らな規格型ペトリ皿に 5 ml 宛分注する。

標準ならびに被検体の調製: 血清は pH 6.5 の M/15

リン酸緩衝液で 2 倍に稀釈するか, または, クエン酸ソーダ 0.5, 第一リン酸カリ 1.0, 精製水 100 の処方の抗凝固剤緩衝液と同量混和し, 或はあらかじめ小試験管内に本液を乾燥させておき血液を注加振盪するなどして血漿を分離する。尿も 50~100 倍程度に同様緩衝液で稀釈する。標準サンプルも化学療法剤投与を受けていない人の血清 (血漿) で調製し, 10~0.15 μ g/ml 程度の 2 倍または 4 倍稀釈系列を調製する。

培養: 寒天平板上にカップを立て, 標準ならびに被検体を充たし, 冷所に 4 時間静置してのち 37°C に 12~14 時間程度培養する。

濃度測定: ならわれた阻止円を直角 2 方向から 0.5 mm まで測定し, その平均値を求める。半対数方眼紙上に標準サンプルの測定値の座標をとり, 標準曲線を描き, その上に被検体の阻止円の大きさに相当する濃度を求めて被検体濃度とする。

実験成績

薬剤濃度と阻止円の関係: 血清に標準力価の MCI-PC

Fig. 1 薄層カップ法における MCI-PC 濃度と発育阻止円の関係
試験菌 *B. subtilis* PCI 219

血清中濃度 (μ g/ml)	阻止円直径* (mm)	血清中濃度 (μ g/ml)	阻止円直径* (mm)
10	30.3	0.62	19.3
2.5	25.0	0.15	13.7

* 平板 3 枚の平均

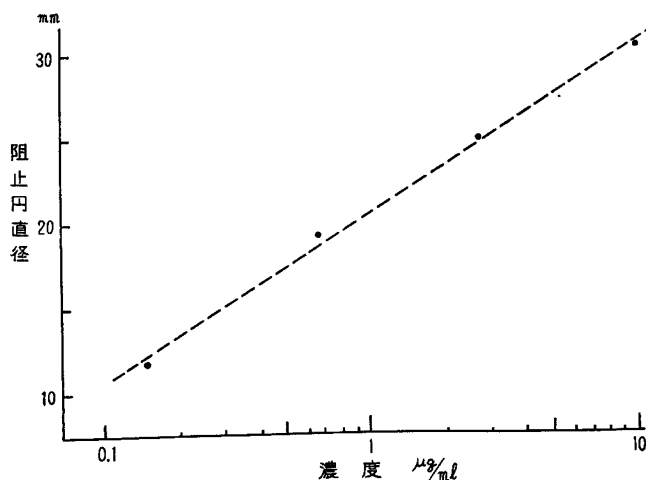


Fig. 2 胆汁内濃度
MCI-PC 250 mg 筋注, 24, ♀
十二指腸ゾンデ採取

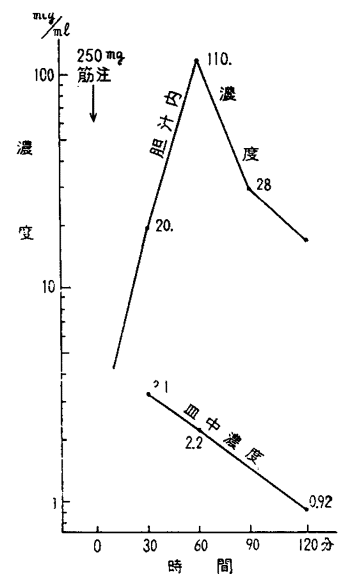


Table 1
MCI-PC 500 mg 内服時の体液中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

被検体	内服後の時間			
	1	2	3	4
血清	4.2	3.0	2.2	
尿		1,200		
喀痰*		0.4		0.3

* 肺結核患者

MCI-PC 500 mg 筋注時の体液中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

被検体	注射後の時間				
	1/2	1	2	3	4
血清	16		3.0	2.2	
尿			1,400		

を含有させて本法を行なつて薬剤濃度と阻止円直径の関係を求めた。Fig. 1 に示すように $10\sim 0.15\ \mu\text{g/ml}$ の間にはほぼ直線関係が成立することがみとめられた。したがつて通常のカップ法の方式によつて未知濃度を推定することができるわけである。

薬剤投与時の体液中濃度測定成績：2, 3 の症例について MCI-PC 投与時の体液中濃度を上述の方法で測定した。Table 1, Fig. 2 に示すように本剤は内服で吸収されて、血中に充分移行し、尿及び胆汁中に高濃度に排泄されることがたしかめられた。

プロカイン液溶解による血中濃度の変動：筋肉注射時の疼痛軽減の目的でプロカインで MCI-PC を溶解使用した場合の血中濃度の変化を検討した。MCI-PC, methylphenylisoxazolyl-PC (以下, MPI-PC と略記) の 250

Fig. 3 MCI-PC 及び MPI-PC プロカイン溶解筋注後の血中濃度
家兎 10 mg/kg 投与
PC 250 mg を 1% 塩酸プロカイン 2 ml に溶解
.....プロカイン溶解 ——精製水溶解

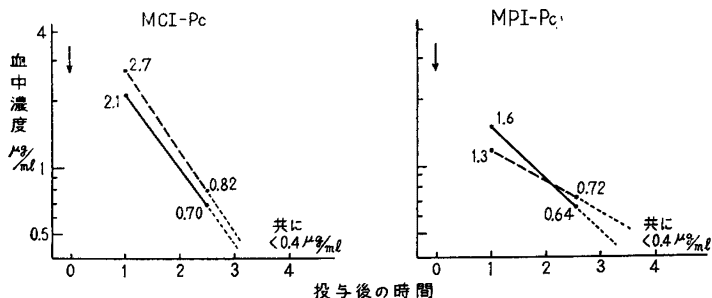


Table 2 資料を提供された研究部門

九州大学	皮膚科	慶応大学	三方内科
順天堂大学	産婦人科	京都府大	産婦人科
東京慈恵大	上田内科	大阪医大	泌尿器科
京都大学	第二外科	新潟大学	眼科
"	小児科	"	木下内科
"	皮膚科	東京共済病院	内科
関東通信病院	外科	東京大学	泌尿器科
昭和医大	第一内科	" 分院	小児科
"	小児科	岡山大学	皮膚科
名古屋大学	青山内科	千葉大学	中山外科
熊本大学	眼科	大阪市大	塩田内科
"	河盛内科	日本大学	真柄婦人科
関西医大	大久保内科	川崎市立病院	内科
名古屋市大	柴田外科	新潟鉄道病院	内科
慶応大学	島田外科		

mg 宛をそれぞれ 2.0 ml の滅菌精製水並びに 1% 塩酸プロカインで溶解して家兎に 10 mg/kg を筋注した。Fig. 3 に示すように MCI-PC, MPI-PC とともに血中濃度のピーク。推移には大差はなく、溶解剤としてのプロカイン溶液の影響はほとんどみられなかつた。したがつて疼痛緩和の目的でプロカインを用いても差支ないものと思われた。

集計による血中濃度

第 11 回化学療法学会シンポジウム資料⁶⁾として Table 2 の各研究施設から血中濃度測定成績についてアンケートを頂いた。その集計成績の一部を紹介する。

本剤内服時の血中濃度は Fig. 4, Fig. 5 のようで経口投与で充分吸収されて血中に移行し、500 mg 内服では 250 mg 服用の 2 倍に近い血中濃度がえられることが証明された。

また MPI-PC との cross over の例について集計し

Fig. 4 MCI-PC の血中濃度
筋注 250 mg 36 例平均
" 500 mg 15 例平均

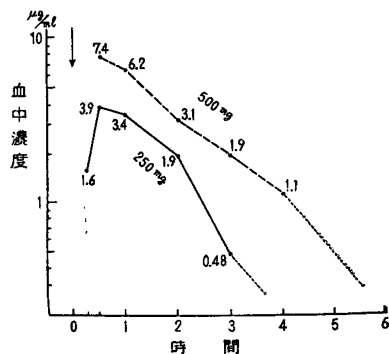


Fig. 5 MCI-PC の血中濃度
内服 250 mg 42 例平均
" 500 mg 91 例平均

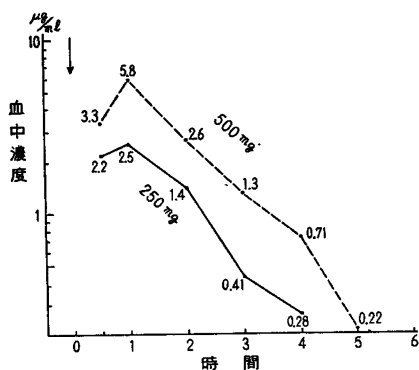
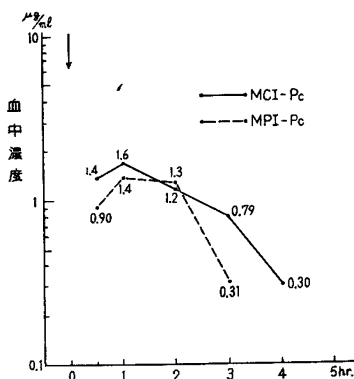


Fig. 6 Cross over による MCI-PC と MPI-PC の血中濃度の比較
250 mg 経口投与 成人 19 例平均



た成績についてみると 250 mg 内服ではほぼ同様な成績であったが、500 mg 服用の際は MCI-PC が MPI-PC に比してやや高い血中濃度を示す傾向がみられた (Fig. 6, Fig. 7)。

ペニシリン分解酵素に対する態度

ペニシリンの分解酵素に対する抵抗性：病的材料から分離した黄色ブドウ球菌 16 株, *E. coli* 3 株, *Klebsiella* 1 株, *Pseudomonas* 1 株について Fig. 8 のような方法でペニシリン分解酵素産生度を検して Table 3 の成績をえた。すなわちブドウ球菌の産生するペニシリンの分解酵素により Penicillin G は種々な程度に不活性化されたが MCI-PC では不活化はほとんどみられなかった。また少数ではあるが *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* 培養液による MCI-PC の不活化は著しくなかった。

MCI-PC による MCI-PC 分解酵素の Induction : あ

Fig. 7 Cross over による MCI-PC と MPI-PC の血中濃度の比較
500 mg 経口投与 成人 41 例平均

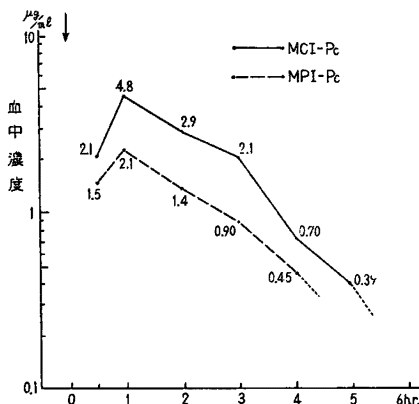


Fig. 8 ペニシリン分解酵素産生度測定法

16 時間ブイヨン培養菌液

↓

PC 100, 1, 0.1 μg/ml (u/ml) を添加

↓

37°C 30 分

↓

100°C 3 分

↓

ブドウ球菌 209 P をコントロールとしてカップ法で残存率を測定

判 定

添加 PC (μg/ml)	PC 残存率 (%)	ペニシリン不活性化の程度 (PC 分解酵素産生度)
100	0	卅
1	0	卅
0.1	0	+
0.1	<100	±
0.1	100	-

らかじめ 0.1 μg/ml に MCI-PC を加えた broth 上に上記菌株を接種して 16 時間培養後さらに 0.1 μg/ml の割に MCI-PC を加えて、37°C 30 分後に MCI-PC の残存率を、ブドウ球菌 FDA 209 P 株をコントロールとしてカップ法で測定した。Table 4 のように低濃度 MCI-PC の添加が MCI-PC 分解酵素産生を induce すると云う成績はみられなかった。

ディスク法による感受性測定法

MCI-PC などのように新しく出現した薬剤の臨床的感性、耐性に相当する最小阻止濃度 (MIC) の基準は全く不明で、多くの起因菌の MIC と薬剤投与による臨床効果の集計の上に将来定められるべきものであり、必ずし

Table 3 ペニシン分解酵素産生度測定成績

菌 株	添加 PC の種類			
	PC-G		MCI-PC	
	PC 分解酵 素産生度	株数	PC 分解酵 素産生度	株数
<i>Staph. aureus</i> 16 株	卅	4 株	卅	0 株
	卅	3 "	卅	0 "
	+	7 "	+	0 "
	-	2 "	±	2 "
			-	14 "
<i>E. coli</i> 3 株	±	3 "	-	3 "
<i>Klebsiella</i> 1 株			-	1 "
<i>Pseudomonas</i> 1 株			-	1 "

も根拠の明らかでない +, - などの成績のみが検査室から天降り式に臨床家におしつけられるべきものではなく、適当に規定された実験条件での MIC を推定することが臨床的感受性検査の目的と考えられる。

この目的に沿う意味で私どもは単一ディスク（一濃度）・定量測定法^{7,8)}による化学療法剤の感受性測定法についてたびたび報告して来た。今回は MCI-PC についても本法が適用されるかについて検討した。

実験方法ならびに実験条件

培地：つぎのような組成の粉末寒天培地（感受性ディスク用培地）⁹⁾を用いた。

Table 4 MCI-PC による MCI-PC 分解酵素 Induction の検討

MCI-PC 0.1 μg/ml 添加 16 時間培養後 MCI-PC 0.1 μg/ml の分解率測定

供試菌株	株数	PC 分解酵素 産 生 度	株数
<i>Staph. aureus</i>	16	-	16
<i>E. coli</i>	3	-	3
<i>Klebsiella</i>	1	-	1
<i>Pseudomonas</i>	1	-	1

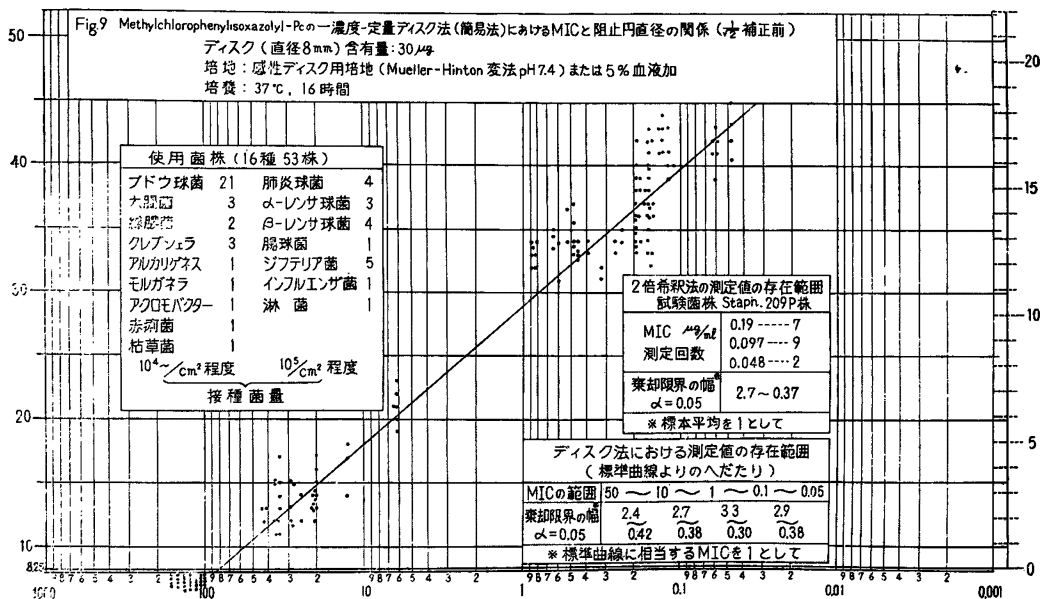
Heart infusion 300 ml
 Casamino acid 16.5 g
 Starch 1.5 g
 Glucose 2 g
 L-Tryptophane 0.05 g
 L-Cystine 0.05 g
 Biotine 0.000005 g
 Agar (Nissan) 15 g
 Distilled water 1,000 ml
 pH 7.3~7.4 NaCl 濃度：0.7 ± 2%

5% 血液添加または非添加

供試菌株：Fig. 9 に示すように臨床検査の対象となることの多いと考えられる 16 種 53 株を用いた。

稀釈法：100, 50, 25……μg/ml に MCI-PC の 2 倍稀釈系列濃度含有の寒天平板上に Fig. 10 に示すように、発育の良くコロニーの比較的大きい菌は平板 cm² 宛 10⁴

Fig. 9



を超えない程度に、コロニー形成のややおそい菌は cm^2 宛 10^5 程度に接種して 37°C 16 時間培養して、肉眼的に最小阻止濃度を測定した。

血液添加の影響：前述の培地に脱センイ人血液を 5% に加えた際の MIC の変動を前記 52 菌株について測定した。非添加と添加が同一のものは 26 菌株、2 倍上昇したもの 25 株、4 倍上昇したもの 1 株で、幾何平均 1.43 倍でその影響は著しくなく平均 2 倍以内の変動と思われた。

ディスク法の実施：内径 85~90 mm の規格型ペトリ皿に培地を 20 ml 宛分注し、水平に固める。ブドウ球菌、腸内細菌及びその類似菌などは培地上コロニー 1/2 白金耳程度（約 1 mg）を 5 ml の滅菌生理食塩水に懸濁し、インフルエンザ菌、レンサ球菌、肺炎球菌などコロニーの小さな菌株は 1 白金耳を 1 ml の broth に懸濁し、のちその 1 滴（約 0.025 ml 程度）を寒天平板上におとし、20 コ程度の滅菌小ガラス玉をゆりうごかして均等に拡げる。この際の接種菌量は前者では cm^2 宛 10^4 をやや下まわる程度、後者では 10^5 程度のことかたしめられている。

ディスクをおいて $5\sim 15^\circ\text{C}$ に 4 時間放置したのち 16 時間培養する（標準法と仮称）。

ディスクをおいて直ちに培養し、16 時間後に判定（簡

易法と仮称）。

さらに寒天平板 cm^2 宛 $10^6\sim 10^7$ 程度に濃厚に菌を接種して、4~6 時間培養し判定する（迅速法）。

ディスク含有量：ペニシリンの臨床的耐性限界として、比較的一致した意見のみられている $20\ \mu\text{g}/\text{ml}$ をやや上廻る $40\sim 50\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 程度の MIC の菌に対して阻止円を生ずるのが適当と思われた。20, 30, 50 μg の MCI-PC 含有ディスク（直径 8 mm）の阻止円出現の境界 MIC 濃度を検討し、30 μg 含有ディスクがこの目的にかなうと云う成績がえられた。

阻止円の計測：上述のそれぞれの方法によつて現われた阻止円直径を直角 2 方向から計測し、平均値を求めた。

また迅速法では、4 時間以内に肉眼的に充分な阻止円の現われた場合と、4 時間では不鮮明で 6 時間で出現した場合と、2 つのグループに分けて阻止円直径を計測した。

標準曲線の調製：標準法は 2 回、簡易法は 6 回、迅速法は 2 回に分けて実施し、それぞれの阻止円直径を測定した。ついで半対数方眼紙上に阻止円直径を整数目盛で、MIC を対数目盛でとり、その座標にもとづいて、各薬剤ごとに MIC と阻止円直径の関係を現わす標準曲線を作製した（Fig. 9, Fig. 10）。

感受性測定法：標準法（4 時間前放置）の場合は標準

Fig. 10 Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin の一濃度定量測定ディスク法における阻止円（帯）の大きさ と MIC の関係を示す標準曲線

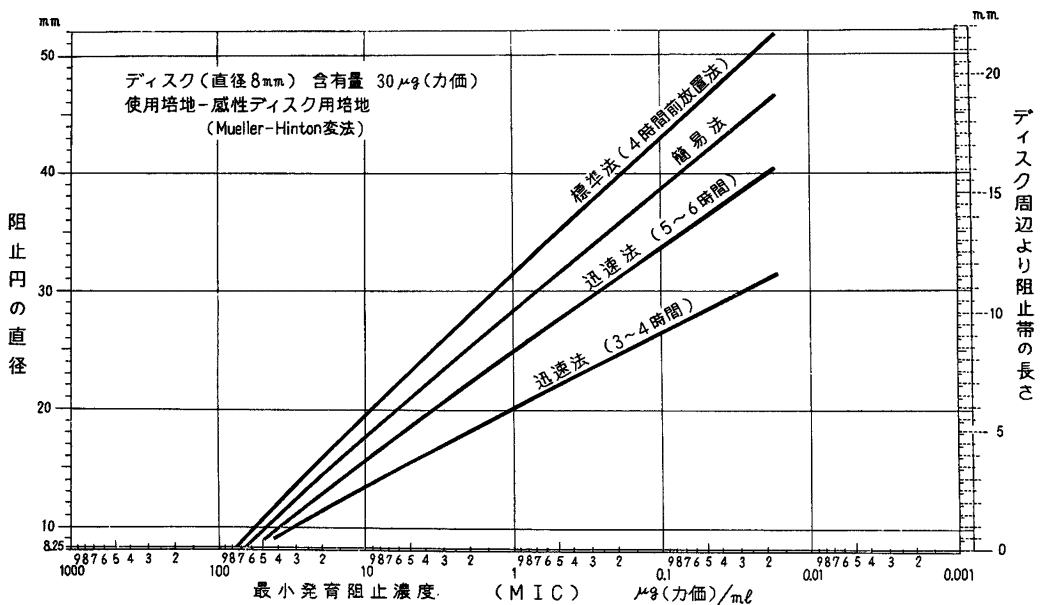
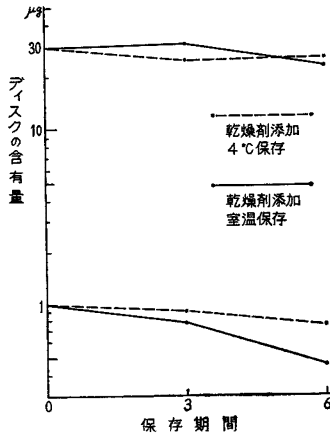


Fig. 11 Methyl chlorophenyl isoxazolyl-PC ディスクの安定性



法の曲線を、前放置省略の際は、簡易法の曲線を利用して MIC を推定できるわけである。一般にペニシリンディスク法では培養時間が長すぎると、ペニシリナーゼ非産生菌の場合はペニシリンの溶菌作用のため阻止円が拡大する傾向があり、一方ペニシリナーゼ産生菌では阻止円が不整となり縮少する傾向があるので、充分な阻止円が現われた場合には 16 時間以内に測定を完了する注意が必要であろう。

迅速に感受性をしるためには 0.1 ml の滅菌水に 2 白金耳程度に濃厚に浮遊し、濃厚菌液をつくり、その 1 滴を平板にガラス玉法であげるなどして、4 時間以内に阻止円の出現した場合は迅速 4 時間法の曲線で感受性をスクリーニングすることができるわけである。

また被検体（膿、尿など）を直接接種した平板にディスクにおいて感受性試験をおこなう primary culture sensitivity disc 法の際は、接種菌量を規定することが時に困難なことがあるので、4 時間以内に阻止円の出現した場合は迅速 4 時間法の曲線を、6 時間で阻止円の現われた場合は迅速 6 時間法の曲線を、それ以上を要した際は簡易法の曲線を用いて感受性を推定することが可能であろう。

実験誤差について：本ディスク法の実験誤差を検討するために簡易法について行なつたすべての成績の標準曲線からのへだたりの存在範囲を棄却限界の式 ($\alpha=0.05$) を適用して計算し Fig. 9 に示す値がえられた。一方参考としての 2 倍稀釈法の実験誤差を検討する意味で黄色ブドウ球菌 209 P 株についてくり返し行なつた 2 倍稀釈法の成績からその測定値の存在範囲を棄却限界の式 ($\alpha=0.05$) を適用して求め Fig. 9 に示すような成績がえられた。

両者は実験条件がすべて同一ではなく、またディスク法評価の基準となる MIC が稀釈法の実験誤差を必然的

に含んでいるので、厳密な比較は困難であろうが、測定値の存在範囲の中から推定すると、本ディスク法の精度は 2 倍稀釈法のそれに近く、すくなくとも 4 倍稀釈法よりは精度がよく、2~3 倍稀釈法に代りうるものと推定された。

ディスクの保存性：上記の MCI-PC 30 μg 含有ディスクにさらに 1 μg 含有を加えて、保存による活性力価の変動を検討した。すなわち、乾燥剤添加し、冷所 (4°C) 保存と室温保存をおこない、*B. subtilis* 219 株を検定菌とする寒天平板拡散法で活性濃度を測定した。Fig. 11 に示すように低濃度 (1 μg) 含有ディスク、室温保存では 6 カ月以内でも力価低下の傾向がみられた。したがって MCI-PC ディスクも他のペニシリンディスクと同様、他の化学療法剤に比して安定性がやや低いと考えられ、温度、湿度に十分に注意して保存し、また低濃度ディスクの調製使用にはさらに検討を要するものと思われた。

Methyl chlorophenyl isoxazolyl-penicillin の臨床経験

症例 田中、60 才、女、病名、細菌性心内膜炎（ブドウ球菌性？）(Fig. 12)

既往歴：12 才の時腸チフスで約 2 週間入院したことがある。以前から心臓弁膜症の存在を指摘されていた。2 年前から不整脈を自覚し、時折、頻脈心悸亢進発作や浮腫を来すことがあつた。3 年前に交通事故で左下腿切断をうけた。

現病歴：昭和 38 年 2 月 10 日頃左下腿切断端皮膚の一部が発赤腫張し、同時に 39°C 程度の発熱が 1 週間位つづいたが排膿、抗生剤投与ののち解熱軽快した。

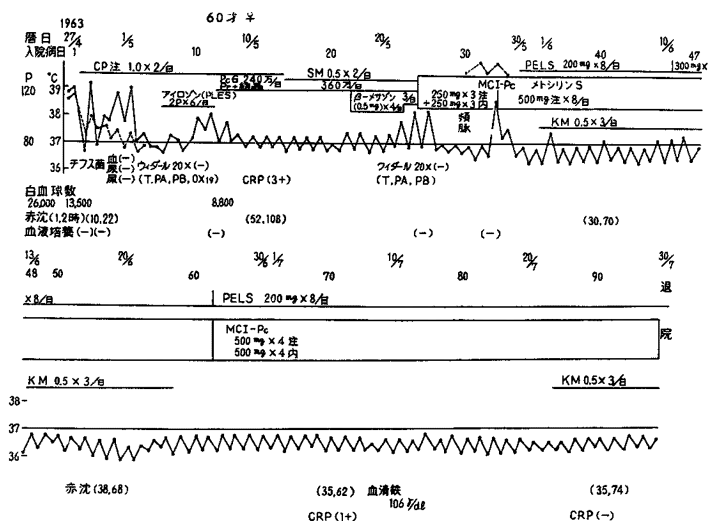
4 月 20 日、心悸亢進、顔面、下肢の浮腫、全身倦怠あり臥床した。4 月 21 日から悪寒戦慄を伴う最高 39.5~40.2°C の発熱あり、医師により白血球数 26,000 で敗血症と診断され、クロランフェコール (CP)、つづいてテトラサイクリン (TC) の投与をうけたが、解熱の傾向なく、浮腫、胸内苦悶発作、全身脱力が著しくなつたので 4 月 27 日入院した。

主訴：発熱、浮腫、胸内苦悶発作

入院時所見 体格小、顔貌浮腫状、顔色蒼白、脈搏 105 不整、心搏 136、血圧 120~/60~ 程度、眼瞼結膜貧血性、皮膚には黄疽、発疹、溢血斑なく、オスラーの疼痛性皮下結節もみあたらない。舌は湿潤し、舌苔軽度、浮頭やや萎縮状である。

胸部。心濁音界右は胸骨右縁、上界は左第 3 肋骨上縁、心尖は第 5 肋間腔乳線外方 2 横指径。心搏不整、雑脈時には雑音不明であるが、心搏減少時には心基部から心尖部にかけて著明な収縮期雑音を聴取。第 2 肺動脈

Fig. 12 細菌性心内膜炎 (耐性ブドウ球菌性?)



音亢進がある。肺野は左肩胛下部呼吸音粗である外異常はない。腹部、腹壁浮腫状であるが、染軟で圧痛はない。肝臓は右乳線上3横指径触知、脾臓はふれない。下肢とくに右下腿足背に中等度の浮腫がある。左下腿切断端には炎症症状はない。

入院時諸検査成績：血液所見。赤血球数 340×10^4 ，色素率ザリー値 62%，色素系数 0.91，白血球数 13,500，好中球 65% (幼若型 2%，桿状核 15%，分葉核 48%)，好酸球 0%，リンパ球 25%，単球 8%，プラズマ細胞 2%，赤沈 1, 2 時間値 10, 22 mm。尿蛋白ズルフォ (+)，糖 (-)，ウロビリノーゲン (+)，沈渣赤血球少数，腎上皮細胞少数，可及的無菌の採取尿培養，感染菌 (-)。血液胆汁培地培養 (-)，ウイダール反応，チフス，バラ A, B, O×19 いずれも 20 倍 (-)。動，静脈血培養陰性。

胸部X線写真上。肺門影増強し，両下肺野暗く，心臓影は左第 2, 3 弓の軽度膨隆，第 4 弓の著明な拡張膨隆があり，僧帽弁膜障害及び肺ウツ血に相当する所見がみられる。心電図はP波のない不整頻脈で， V_1, V_2 誘導でf波と思われる基線のフレがみられ，I, II, V_6, V_6 誘導ではST位下，T陰転があり，心房細動及び冠不全が推定された。

入院後経過概要：入院後も悪寒を伴う弛張熱，頻脈胸内苦悶発作があつたので CP 1 g 宛 1 日 2 回筋注及び強心剤として Lanatocid C (Cedilanid)，Phenylpropyl-diphenylpropylamin (Segontin) の併用投与を行なつた。5月2日頃一時的に解熱傾向を示したが，CPに Propionyl Erythromycin Lauryl Sulfate (以下，PELS

と略記)を併用したにかかわらず体温は再び上昇し，5月6, 7日には38°Cに及ぶ発熱がみられた。5月8日からPELSを中止し，ペニシリンG (プロカイン+結晶)計240万単位を1日4回に分注したところ再び解熱傾向がみられたので5月13日からはペニシリンGを増量1日360万単位を6回に分注し，CPを中止しストレプトマイシン (SM) 1日1g (2回分注)を併用した。しかしなお37.4~37.5°Cの発熱があり完全解熱の様子がなかつたので5月18日よりは副腎ステロイドとしてβ-methasone (リンデロン)を併用したが再び体温上昇の傾向があり5月21, 22, 23日には38~38.5°Cにおよぶ発熱がみられた。そこで5月22日にはこれらの薬剤をすべて中止して，試みにMCI-PC 250 mg筋注，250 mg内服を交互に4時間毎に投与したところ24日以後4日の平熱期間がみられた。しかし5月28日午前中MCI-PC注射を忘れたため夕刻には38.8°Cの発熱，頻脈，胸内苦悶発作をきたした。そこで同日夕刻からはMCI-PC 500 mg宛3時間毎に8回筋注，1日量4,000 mgとしたところ翌々日から再び平温に復した。5月30日からPELS 200 mg宛内服を，6月1日からはカナマイシン (KM) 0.5 g宛3回筋注を併用した。その後はほぼ平熱を保っていたが6月9, 10, 11日には午後37.2~37.4°Cの発熱がみられたので11日からPELSを1日量300 mg宛8回と増量した。6月12日以後は完全解熱を持続的にうることができた。同時に全身の浮腫傾向，頻脈発作もみられなくなつたが，心不全防止の意味でDigitoxin, Segontinの少量を併用継続使用した。

MCI-PC 筋注による硬結、疼痛を軽減する意味で、6月28日からはMCI-PC 500 mg 宛の筋注と内服を3時間毎に交互に行なつた。KM は 1.5 g 宛 24 日間継続後一時中止したが、7月22日から7日間 1.0 g 宛再投与した。完全解熱後約7週間上述の治療を継続し観察したが一般状態も漸次好転した。

また心電図では、5月15日にはV₁、V₂誘導に明らかにP波が見られ、心房性期外収縮に一致する不整脈の所見が、また5月28日の頻脈発作時にはV₁、V₂に1分間150程度のP波の見られる心房性頻搏症の所見がみられた。しかし一般状態の回復した7月15日採取の心電図では全く整脈となり、I、II、V₆、V₆のST低下、T陰転はなくなり陽性Tがみられた。すなわち長期間継続した不整脈は消失し、冠不全の回復がたしかめられた。しかし心雑音は常時著明に聴取された。その間赤沈値のみはなお中等度の促進を示していたがCRPも(一)となり、貧血も回復したので7月29日治療を中止退院した。

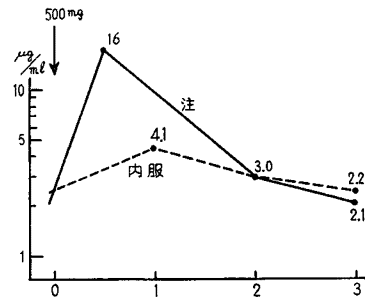
爾後1月半を経過したが再発の徴はなく、赤沈値も9月7日には1, 2時間値 12, 22 mm と好転し、全治したものと考えられる。

本例に対する考察

本症例は入院当初、病症が重篤であつたので抗生剤投与を中止する余裕がなかつたためか頻回に行なつた血液培養はすべて陰性であつた。しかし以前から心弁膜症があり、また発症に先立つて化膿性炎症に罹患したこと、チフス性疾患、尿路感染症を除外しえたことから細菌性心内膜炎と診断された。また発熱に対してCP, TC, PELS, PC-G, SM のいづれも決定的解熱効果なく、抗耐性ブドウ球菌性PCであるMCI-PC投与で始めて解熱し、さらにMCI-PCの大量投与に加えてブドウ球菌に耐性度の低いと考えられるKM・PELSを併用して治療にみちびくことができた。このような治療経過から、起因菌として耐性ブドウ球菌が強く疑われた。

MCI-PCの副作用としては、注射局所の疼痛、内服による胃部不快感、嘔気などがたびたび経験されたが、前述の基礎実験にもとづいて、プロカインで溶解、筋注し、消化器障害には消化剤やprochlorperazine(ノパミン)などを投与し、さらに筋注、内服を交互にするなどの考慮を払つて、副作用をなるべく軽減して、本剤の大量長期治療を終了することができた。またMCI-PCはMPI-PCに比してCl基が多く含まれているので、本剤の大量投与が生体の電解質平衡に影響を及ぼすかと懸念された。MCI-PC 1日 4,000 mg 筋注時の血清電解質は6月8日はNa 128 mEq/l, K 5.9 mEq/l, Cl 112 mEq/l, 6月22日はNa 140 mEq/l, K 5.4 mEq/l, Cl 102

Fig. 13 本例におけるMCI-PCの血中濃度(毎3時間投与)



mEq/l でKの軽度の増加があつたがClの増加は明らかにされなかつた。

本例についてMCI-PC 500 mg 投与時の血中濃度を測定したが、Fig. 13に示すように筋注時には内服に比して高いピークをうる事が確かであるので、本例のような重症感染症には筋注を主力とする方が安全であると考えられる。

総 括

Methyl chlorophenyl isoxazolyl-Penicillin (MCI) についての基礎的、臨床的検討を行ない、

- 1) 体液中濃度測定法として、*B. subtilis* PCI 219を検定菌とする薄層カップ法を行なつた。
- 2) 本剤は内服で充分吸収され血中に移行し、尿胆汁中に高濃度に排泄されることがみられた。
- 3) アンケートによる血中濃度の全国集計成績では、500 mg 内服では250 mg 内服の2倍に近いピークがえられること、またMethlphenyl isoxazolyl-PCとのcross over例の集計では250 mg 内服では血中濃度に大差はないが、500 mg 内服ではMCI-PCの方が高いピークがえられる傾向があつた。
- 4) ブドウ球菌のペニシリン分解酵素に対しては抵抗性があり、またMCI-PC分解酵素産生を誘導する結果がみられなかつた。
- 5) 本剤はプロカインで溶解筋注しても血中濃度には影響はみられなかつた。
- 6) 細菌性心内膜炎の1例では、他の抗生剤で決定的効果がなかつたが、MCI-PCを用いて始めて解熱し、本剤の大量とPELS, KMを併用して治療にみちびくことができた。原因菌は検出しえなかつたが、MCI-PCが最も有効であつたことから耐性ブドウ球菌感染が最もうたがわれた。

おわりに血中濃度についてアンケートをよせられた各研究施設にあつく感謝の意を表します。

文 献

- 1) NAYLER, H. C., LONG, A. W., BROWN, D. M., ACRED, P., ROLINSON, G. N., BATCHELOR, F. R., STEVENS SHIRLEY & SUTHERLAND, R.: Chemistry, toxicology, pharmacology and microbiology of a new acid-stable penicillin, resistant to penicillinase (BRL. 1621). *Nature* 195 : 1264~1267, Sept. 29, 1962.
- 2) KNUDSEN, E. T., BROWN, D. M. & ROLINSON, G. N.: A new orally effective penicillinase-stable penicillin-BRL. 1621. *Lancet* Sept. 29 : 632~634, 1962.
- 3) Clinical and laboratory results with BRL. 1621. A report from six hospitals. *Lancet* Sept. 29 : 634~640, 1962.
- 4) 宮村定男, 金沢 裕 : カップ法による体液中抗生物質濃度測定法について。臨床 4(7) : 678~689, July 1951.
- 5) 金沢 裕, 倉又利夫, 七里義雄, 堀 祐久, 富樫和夫, 田沢和内, 大倉憲吾 : Phenoxypopyl penicillin および Aminobenzyl penicillin の体液中濃度測定法, ディスクによる感受性測定法ならびに臨床経験。J. Antibiotics, Ser. B 16(1) : 50~57, 1963.
- 6) 金沢 裕 : 新合成ペニシリン。Methyl chlorophenyl isoxazoly-penicillin の吸収, 排泄。第11回化学療法学会シンポジウム。July, 1963, 大阪
- 7) 金沢 裕 : 細菌の化学療法剤感受性測定法としての感受性ディスク法。Chemotherapy 9(1) : 50~67, Jan. 1961.
- 8) KANAZAWA, Y.: Clinical use of the disc sensitivity test. *Antimicrobial Agent & Chemotherapy* 1961 : 926~942, 1961.