

小児科領域に於ける Methyl chlorophenyl isoxazolyyl-Penicillin の臨床的検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊
竹下尚徳・坂江由起子・伊東多恵子
東大分院小児科

(昭和 38 年 8 月 17 日受付)

合成ペニシリンの1つである Methyl chlorophenyl isoxazolyyl-Penicillin (以下、MCI-PC と略する) について、患者分離 Coagulase 陽性菌の感受性、小児の血中濃度、尿中排泄および臨床使用成績について検討したので報告する。

MCI-PC に対する Coagulase 陽性菌の感受性について

東大分院小児科外来を訪れた急性気道感染症の小児の咽頭より分離した Coagulase 陽性菌 50 株について、MCI-PC に対する感受性を、tube 2-fold dilution Method により測定した。あわせて同一菌株について Methylphenylisoxazolyyl-Penicillin (以下、MPI-PC と略する) に対する感受性も、同じ方法で測定し、両者の感受性の差の有無についても検討した。

図 1 に示す如く、最小発育阻止濃度をもつて、その菌の感受性とする、0.2 mcg/ml の感受性を有するもの 5 株 (10%)、0.39 mcg/ml のもの 39 株 (78%)、0.78 mcg/ml の感受性を示すものは 6 株 (12%) で、急性気道感染症の小児の咽頭より分離した Coagulase 陽性菌 50 株の MCI-PC に対する感受性は、その殆んどが 0.39 mcg/ml の所にあり、感受性は良いと云うことが出来る。

Methyl-phenyl-isoxazolyyl Penicillin (MPI-PC) に対する感受性とのは比較は MPI-PC、MCI-PC 共に感受性は 0.2 mcg/ml から 0.78 mcg/ml との間に集中しており、両者とも、同じ様な感受性を示すと考えられる (図 1)。

血 中 濃 度

MCI-PC 内服用カプセルの薬剤は、表 1 に示す如く、4 例の健康な学童について、各々 25 mg/kg を 1 回早朝空腹時に服用せしめ、服用後 1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間の血中濃度を、鳥居・川上の測定法により測定し

図 1 MCI-PC に対する Coagulase 陽性菌の感受性

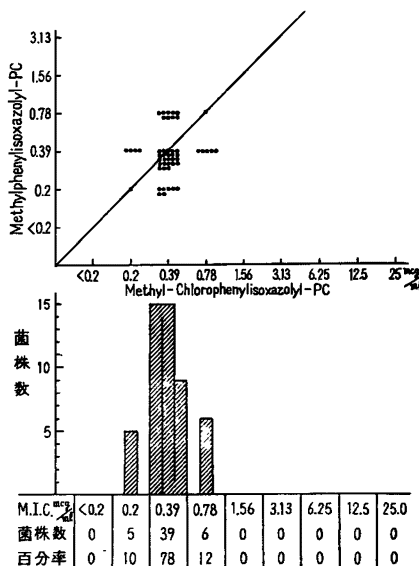


表 1 小児に於ける MCI-PC の血中濃度 (内服)

- 使用した MCI-PC の種類 メトシリン S (カプセル) Lot No. 235
- 血中濃度測定法 鳥居・川上重層法
- 検定菌 Str. β California No. 1
- Cross over した PC 剤 Methylphenylisoxazolyyl-PC
- 使用方法 25 mg/kg 早朝空腹時内服

氏名	性	年齢 (才)	体重 (kg)	健否	投与量及び種類 (25 mg/kg)		血中濃度 (mcg/ml)			
							1 時間	2 時間	4 時間	6 時間
	♂	13	40.6	健	MCI-PC	1.0 g	5.40	2.90	0.74	N. D.
					MPI-PC	1.0 g	5.20	2.20	0.36	N. D.
	♂	7	20.0	健	MCI-PC	500mg	3.60	1.24	0.32	N. D.
					MPI-PC	500mg	3.00	0.42	0.10	N. D.
	♀	7	15.2	健	MCI-PC	380mg	1.10	0.76	0.34	N. D.
					MPI-PC	380mg	1.10	0.45	N. D.	N. D.
	♀	6	12.5	健	MCI-PC	320mg	5.10	2.80	0.43	N. D.
					MPI-PC	320mg	3.40	2.10	0.10	N. D.
平均					MCI-PC		3.80	1.93	0.46	N. D.
					MPI-PC		3.18	1.29	0.14	N. D.

た。検定に使用した菌株は *Str. hemolyticus* California No. 1 strain で、同菌の MCI-PC に対する感受性は 0.05 mcg/ml である。また MPI-PC を同様な方法で投与し、cross over した。

血中濃度の測定成績は表 1 に示す如く、peak は 1 時間目にあるが、最高は 例の 5.40 mcg/ml、最低は

例の 1.10 mcg/ml とかなりのばらつきがあり、2 時間目には 4 例共に半減し、4 時間目ではすべて 1 mcg/ml 以下となり、6 時間では全例血中濃度は認められなくなっている。

一方 MPI-PC の方も peak は 1 時間目にあるが例の 5.20 mcg/ml から 例の 1.10 mcg/ml と MCI-PC 同様にかかなりのばらつきがあり、その後の血中濃度も MCI-PC とほぼ同様で 6 時間で全例に血中濃度が認められなくなっている。

図 2 MCI-PC 25 mg/kg 経口投与後の血中濃度 (MPI-PC との比較, 小児 4 例 cross over の平均)

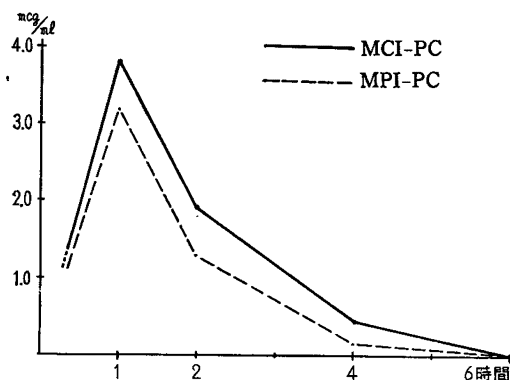


表 2 小児に於ける MCI-PC の血中濃度 (筋注)

- 使用した MCI-PC の種類 ネットソリン S 筋注用 Batch F-10/2
- 血中濃度測定法 藤井微量定量法
- 検定菌 *Str. β* California No. 1
- Cross over した PC 剤 Methylphenylisoxazolyl-PC
- 使用方法 25 mg/kg 1 回筋注

氏名	性	年令	体重 (g)	健否	投与量及び種類 (25 mg/kg)	血中濃度 (mcg/ml)				
						30 分	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間
	♀	1 月	3,370	健	MCI-PC 85 mg	14.50	11.00	5.80	3.20	0.64
					MPI-PC 85 mg	11.00	4.80	3.00	0.50	0.40
	♂	1 月	3,380	健	MCI-PC 85 mg	—	8.80	6.20	2.00	0.33
					MPI-PC 85 mg	12.00	9.00	5.60	0.56	N. D.
	♀	1 才 6 月	11,280	健	MCI-PC 250 mg	7.60	5.00	3.70	0.24	N. D.
					MPI-PC 250 mg	9.00	3.00	0.34	N. D.	N. D.
平均					MCI-PC	11.05	8.27	5.23	1.81	0.32
					MPI-PC	10.70	5.60	2.98	0.35	0.13

以上を平均すると、図 2 の如くになり、MCI-PC の血中濃度は、服用後 1 時間で 3.80 mcg/ml となり、2 時間では 1.93 mcg/ml、4 時間では 0.46 mcg/ml、6 時間では血中濃度は証明されないという結果となる。

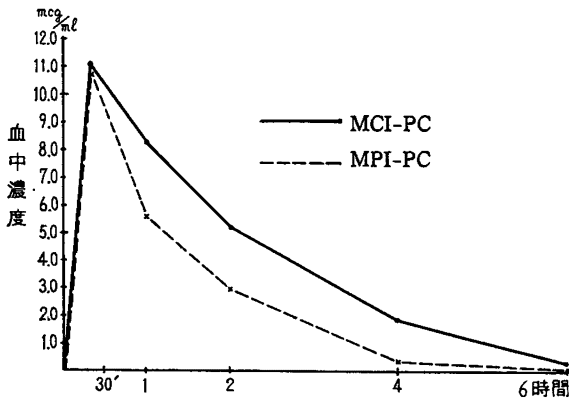
MPI-PC は 1 時間で 3.18 mcg/ml、2 時間で 1.29 mcg/ml、4 時間で 0.14 mcg/ml となり、MCI-PC にくらべて、MPI-PC の血中濃度はやや低いかとも考えられるが、両者とも服用後 6 時間で血中濃度が認められなくなるということから考えると、MCI-PC の血中濃度は MPI-PC と同様であり、比較的 Prolongation は短いと考えられる。

MCI-PC 筋注時の血中濃度は 2 例の 1 カ月の乳児と 1 例の 1 才 6 カ月の幼児について測定している。MCI-PC を 25 mcg/ml、1 回臀部に筋注し、筋注後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間の血中濃度を、藤井の微量定量法により測定した。検定に使用した菌は前者と同様に *Str. hemolyticus* California No. 1 strain である。また、筋注の場合も MPI-PC と cross over した。

筋注時の場合、表 2 の如く、血中濃度の peak は筋注後 30 分にあると考えられるが、筋注後 30 分の血中濃度は 2 例についてしか測定しておらず、それ以前の時間には測定していない。例では 14.5 mcg/ml、例では 7.6 mcg/ml とかなりの差がある。1 時間目では、最高 11.0 mcg/ml から、最低 5.0 mcg/ml とこれもかなりのばらつきが目立ち、2 時間目で血中濃度は peak の約 1/2 に減じ、6 時間では 1 mcg/ml 以下となり、

例では血中濃度は認められなくなっている。MPI-PC の場合も、ほぼ同様な傾向を有している。

図3 小児に於ける MCI-PC の血中濃度
MPI-PC と cross over 3 例平均値
各々 25 mg/kg 1 回筋注



以上を平均すると、図3の如く、筋注後30分の血中濃度はMCI-PCの11.05 mcg/mlに対し、MPI-PCでは10.7 mcg/mlと殆ど差がないが、1時間目ではMCI-PCの8.27 mcg/mlに対し、MPI-PCは5.60 mcg/mlとやや低く、以下2時間目でも、4時間目でもMCI-PCの5.23 mcg/ml、1.81 mcg/mlに対し、MPI-PCは2.98 mcg/ml、0.35 mcg/mlとやや低くなり、6時間目では両者とも同様に僅かの濃度しか証明されなく、筋注の場合も、内服の場合と同様に血中持続は比較的短いと考えられる。

尿中排泄率 (図4)

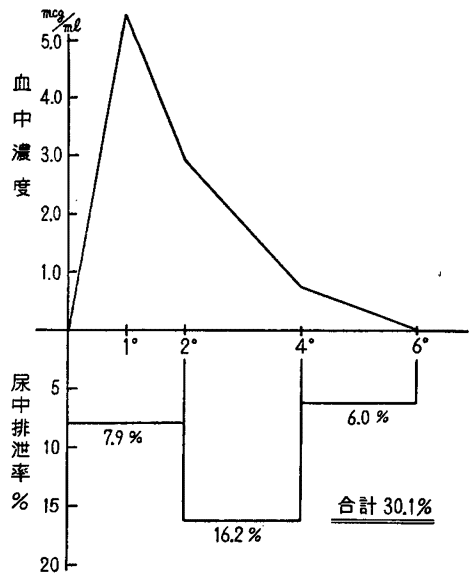
MCI-PCの尿中排泄率については、例13才(男)について血中濃度と共に測定している。測定方法は血中濃度と同様に鳥居・川上の測定法で、MCI-PC 1.0gを内服後、2時間目、4時間目および6時間目で、全尿を回収し、その尿中のMCI-PCの全量を測定し、経口投与した量との比を出して、尿中排泄率とした。服用後2時間目までの尿中排泄量は7.9 mg (7.9%)となり、2時間目より4時間目までは162 mg (16.2%)、4時間目より6時間目の間では60 mg (6.0%)となり、合計30.1%が尿中に排泄されている。

臨床結果

MCI-PCの臨床効果の検討は、内服剤についてのみ行なっている。

MCI-PCの投与法は、学童では30 mg/kg、乳児および幼児では50 mg/kgを1日4回に分けて、当教室で従来行なってきた毎食前および就寝前服用法により行なっている。効果の判定基準は、小児の急性上気道感染症では、MCI-PC投与後24時間以内に主症状の消失したものを著効、72時間以内に消失したものを有効、両者を併せて有効群とし、72時間以上経過しても主症状の消

図4 MCI-PCの血中濃度と尿中排泄率
♂, 13才, 1.0g 早朝空腹時1回内服



失しないものを無効とした。小児の急性気道感染症は、その殆どがウイルスによるもので、咽頭より検出された病原性細菌は2次感染菌としての意義が大きく、私達はこれらの病原性細菌の検出を行ない、これらの病原性細菌が検出されたものについてのみ、臨床使用効果を検討した。すなわち、これらの病原性細菌が検出された上気道感染症の臨床効果とは、MCI-PCが細菌による2次感染を予防または治療せしめたことを意味する。私達は以上の様な臨床効果を判定する場合、無治療または対症療法のみで終始した上気道感染症の症例を対照群として、その両者を比較検討しているが、今回はMCI-PCの使用症例も少ないので、特に対症群を置かなかつた。しかし、従来、当教室に於いて行なつた対症療法群に於いて、先に述べた効果判定基準と同様にして効果判定を行なつた所では、その有効率は30%内外であつたことを附記して置く。またその他の皮膚化膿症等についても、効果判定基準はこれに準じて行なっている。

MCI-PCの臨床使用例は11例である。以上、個々の症例について簡単に述べる(表3)。

症例1 ♂, 10才, 急性扁桃炎

昭和38年4月2日、38.5°Cの発熱、咽頭痛があり、来院。扁桃腺発赤腫脹、多数の膿栓を認め、膿栓の培養によりCoagulase陽性の菌を認めた。白血球12,600、血沈16 mm/1°, 40 mm/2°で1日1gのMCI-PCを使用し、48時間目で下熱、膿栓も72時間で殆ど消失した。MCI-PC使用後2日目の咽頭培養では、なおCoagulase陽性菌が少数認められたが、MCI-PC

表 3 小児の急性感染症に於ける MCI-PC の臨床使用効果

氏名	性	年令	臨床診断	主症状	検査成績	検出された病原性細菌	メトシリン S 使用量 (g)	臨床効果	副作用
♂		10 才	急性扁桃炎	発熱, 咽頭痛, 膿栓	W 12,600 血沈 16/1° 40/2°	Coagulase ⊕Staph.	1.0×4日	有効	なし
♀		6才11月	"	"	W 18,800 血沈 4/1° 11/2°	Str. β	1.0×6日	"	"
♀		3才9月	"	"	W 16,000 血沈 8/1° 28/2°	Str. β	0.75×5日	"	"
♀		6才5月	"	"	W 18,800 血沈 109/1° 125/2° ASLO 2,500×	Str. β	1.0×7日	"	"
♀		3才6月	"	"	W 12,800 血沈 10/1° 25/2°	Coagulase ⊕Staph.	0.5×5日	"	嘔吐
♂		10 才	"	" 偽膜	W 9,800 血沈 58/1° 82/2°	Coagulase ⊕Staph.	1.0×4日	無効	なし
♂		8 才	急性気管支炎	発熱, 咳嗽 胸部ラ音	W 13,600 血沈 13/1° 29/2°	Coagulase ⊕Staph.	1.0×3日	無効	なし
♂		4 才	"	"	W 19,400 血沈 54/1° 78/2°	Coagulase ⊕Staph.	0.75×5日	有効	食欲不振
♀		6才6月	"	"	W 16,000 血沈 14/1° 30/2°	Coagulase ⊕Staph.	1.0×2日	"	なし
♂		5才4月	"	"	W 9,000 血沈 50/1° 80/2°	Coagulase ⊕Staph.	1.0×3日	無効	"
♂		1 月	膿皮症+急性膿炎	全身膿皮症, 臍より膿漏出	W 19,600	Coagulase ⊕Staph.	0.25×4日	有効	なし

有効率 8/11=72.7%

4日間の使用で有効と判定した。

症例 2 ♀, 6才11月, 急性扁桃炎

症例 3 ♀, 3才9月, 急性扁桃炎

症例 2 および 3 は姉妹の症例で, 姉は昭和 38 年 2 月 28 日 38°C の発熱, 咽頭痛, 妹は同年 3 月 1 日 39.5°C の発熱, 近所の医師のもとで Sulfa 剤の投与を受けたが下熱せず, 3 月 3 日来院した。白血球, 血沈等は表 3 に示す通りで, 咽頭の Beef 様発赤があり扁桃の膿栓より溶連菌を検出した。

姉には MCI-PC を 1 日 1.0g, 妹には 1 日 0.75g を投与し, 48 時間で下熱し, 72 時間で膿栓も殆ど消失している。MCI-PC 使用後の咽頭培養では溶連菌は証明されていない。なお ASLO は姉妹とも, 発病当初は 25 倍で発病後 14 日目まで 50 倍となっているが, その後來院せず, 検索されていない。

症例 4 ♀, 6才5月, 急性扁桃炎

昭和 38 年 3 月 1 日来院。2 月中旬頃より, 39°C の発熱, 咽頭痛があり, 近所の医師で Sulfa 剤, TC 剤, CP 剤等の投与を受けたが, 下熱はするが再び発熱すると言う様なことを繰り返していた。来院時, 39°C, 扁桃の膿栓を認めた以外に, 顎下リンパ腺の拇指頭大の腫脹, 圧痛があり, 白血球 18,800, 血沈 109 mm/1°, 125 mm/2° と極めて促進し, 咽頭より溶連菌を検出し, ASLO 値は 2,500 倍と上昇していた。MCI-PC を 1 日 1.0g

投与し, 72 時間で下熱, リンパ腺の圧痛もなくなり, 有効と判定した。MCI-PC 使用后, 溶連菌は検出されていない。

症例 5 ♀, 3才6月, 急性扁桃炎

昭和 38 年 3 月 15 日発熱, 38°C, 咽頭痛を主訴として来院。扁桃腺に膿栓を認め, Coagulase 陽性の葡萄菌を検出した。MCI-PC 1 日 0.5g の投与で, 72 時間で下熱した。MCI-PC 使用後の菌検出は行なわれていない。

症例 6 ♂, 10 才, 急性扁桃炎

昭和 38 年 3 月 4 日発熱, 咽頭痛があり, 近所の医師の治療を受けていたが下熱せず, 3 月 6 日来院した。扁桃腺の腫脹強く, 偽膜を有し, 顎下リンパ腺の腫脹も認めた。咽頭培養によりジフテリー菌は認められなかったが Coagulase 陽性の葡萄菌を認めた。MCI-PC を 1 日 1.0g 4 日間使用したが, 全く下熱せず, 偽膜も消失せず, CP 剤に切り換え, 下熱した。無効例である。なお CP 剤使用前の咽頭培養は, 行なっていない。

以上, 急性扁桃炎の症例 6 例中, 溶連菌を検出したもの 3 例では全例に有効, Coagulase 陽性葡萄菌を検出した 3 例では 2 例に有効, となっている。

症例 7 ♂, 8 才, 急性気管支炎

昭和 38 年 2 月 8 日, 咳嗽, 発熱 39°C で来院。胸部に乾性ラ音と湿性小水泡ラ音を聴取したが, 胸部 X-P では肺炎の像なく, 咽頭より Coagulase 陽性葡萄菌を検

出、MCI-PC 1日 1.0g 3日間使用したが、なお 39°C の発熱があり、胸部所見の改善も全く見られず、CP 剤に切り換えた。無効例である。

症例 8 ♂, 4才, 急性気管支炎

昭和 38 年 2 月 26 日 38.6°C の発熱、咳嗽あり。3 月 1 日初診。来院時 39°C の発熱がなおあり、胸部に乾性のラ音があり、胸部 X-P では肺炎像は認められなかった。白血球増多、血沈の促進が見られ、咽頭培養により Coagulase 陽性菌が検出された。MCI-PC 1日 0.75g 5 日間の投与で、48 時間で下熱、胸部ラ音も軽減し、有効である。しかし、MCI-PC 使用后、咽頭の Coagulase 陽性菌はなお、検出されていた。

症例 9 ♀, 6才 6月, 急性気管支炎

昭和 38 年 1 月 30 日、39.4°C の発熱、咳嗽があり、2 月 1 日入院。胸部に乾性ラ音あり、体温 37.8°C、MCI-PC 1.0g 2 日間の使用で咳嗽軽減、平熱となり、胸部所見も消失、有効と判定した。MCI-PC 使用後の咽頭細菌はしらべていない。

症例 10 ♂, 5才 4月, 急性気管支炎

昭和 38 年 2 月 4 日咳嗽あり、2 月 5 日発熱 38°C、近所の医師で Sulfa 剤、SM 剤、PC 剤等の治療を受けたが下熱せず、2 月 9 日入院した。来院時、白血球 9,000、血沈 50 mm/1^o、80 mm/2^o で、胸部に乾性ラ音あり、胸部 X-P で肺炎像は認めなかった。MCI-PC 1日 1.0g、3 日間の投与を行なつたが、3 日後もなお 39°C の発熱あり、CP 剤に切り換えて下熱した。無効である。

以上、咽頭より Coagulase 陽性菌を検出した急性気管支炎 4 例中有効なもの 2 例、無効 2 例である。

症例 11 ♂, 1月, 急性膺炎+膿皮症

生後 1 カ月の乳児で、全身に米粒大の膿皮症を有し、又膺に発赤、膿様の滲出液あり、滲出液より Coagulase 陽性の菌を検出した。

発熱はなく、MCI-PC 1日 250 mg 4 日間の治療で治癒した。有効である。

以上、MCI-PC を使用した小児の急性感染症 11 例中、有効なもの 8 例、有効率は 72.7% となる。この中、溶連菌を検出したもの 3 例では全例有効、Coagulase 陽性菌を検出したもの 8 例では 5 例有効、有効率 62.5% となる。

副 作 用

血中濃度試験中および臨床使用に重篤な副作用を呈するものは 1 例もなかった。しかし症例 5 の 例で、MCI-PC 服用後 4 日目より服用後、どうしても嘔吐するという 1 例があつた。また症例 8 の 例ではやはり服用 2 日目より、食欲がなくなつたということがあつた。これらは副作用と云えるかどうかかわからないが、い

づれも薬剤中止後恢復している。MCI-PC は相当に苦い薬剤であり、また小児の薬用量の関係から云つても、カプセルのまま服用することはかなり困難であり、散剤として服用させることから生ずる“苦い”と云うことが原因であるかもしれない。6 才以下の幼児では、いづれの例においても、母親は、服用させるのが大変な仕事であると云っている。

考 按 お よ び ま と め

MCI-PC に対する Coagulase 陽性菌の感受性は 0.2 mcg/ml より 0.78 mcg/ml の間に集中して居り、MPI-PC とほぼ同じ様な感受性を有して居り、私達の検査する所では高度耐性菌と思われるものは見られず、極めて有効な薬剤であると考えられた。

しかしながら内服剤および筋注剤はともに血中濃度を見ると MPI-PC より、やや優れているかまたはほぼ同程度と思われる血中濃度が得られながら血中持続が、MPI-PC と同様に短いと云うことは、臨床的使用の場合、一考を要する問題であろうと思われる。臨床使用例が少ないので確かなことは云えないが、Coagulase 陽性菌を検出した症例の有効率が 8 例中 5 例 (有効率 62.5%) と、MCI-PC の優れた感受性測定成績と必ずしも一致しないのは、血中濃度の持続が短いと云うことと何等かの関連があるかとも考えられる。また実際に MCI-PC 使用后、菌が消失していないと云うことは、Hospital strain 等による菌交代現象を考慮に入れても、なお問題が残されている様に思われる。この様なことを考慮に入れると MPI-PC の使用は、重症な感染症の場合には 1 日量 100 mg/kg 程度の毎 4 時間毎の投与が必要であると考えられる。

また、血中濃度測定に際して、症例により、血中濃度にかかりのばらつきがあつたことは、低い血中濃度を示したものでも、なお Coagulase 陽性菌の感受性以上の濃度を保っていることから考えると、臨床的使用に差し支えないと云うものの、MCI-PC をより安定した薬剤として与えられた方が、臨床医家にとっては有難いことである。

尿中排泄率については 30% 内外であることは、菌による尿路感染症には、充分効果は期待出来る。

臨床使用成績からみると有効率 72.7% は、先に述べた如く対照療法群の有効率が 30% 内外と云うことから考えると、優れた成績であると思えよう。

即ち、MCI-PC の使用量は 1 日量学童で 30 mg/kg、乳児および幼児で 50 mg/kg を 1 日 4 回に分けての投与で、臨床効果が期待できる。しかし、前に述べた様に血中濃度の持続から考えると、重症な感染症では 1 日量 100 mg/kg の毎 4 時間投与にまで増加することが望まし

い。

副作用は特記すべきものはなかつた。しかし、副作用ではないが、MCI-PCの場合、かなりの苦味があり、カプセルの服用できない乳児や幼児の場合には、製剤として服用しやすいものがきることが望ましい。

む す び

以上、(1) MCI-PC が Coagulase 陽性菌に対し、極めて優れた感受性を示していること、(2) 小児の場合

にも、有効な血中濃度が得られたこと、(3) しかしながら比較的血中濃度の Prolongation の短いことと、血中濃度にかんがりのばらつきがあること、等について述べた。また、(4) 臨床使用にあたっては一般感染症では学童1日量 30 mg/kg、乳児・幼児 50 mg/kg を4回に分けて投与することで臨床効果が期待できる。(5) 重症な感染症では1日量 100 mg/kg を4時間毎投与にすることが望まれる。