

Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin の小児科領域に於ける臨床的検討

中 沢 進・岡 秀・大 石 久

岩 田 正 昭・佐 藤 肇

昭和医大小児科 (主任: 海老原勉教授)

都立荏原病院小児科 (主任: 中沢 進講師)

新 井 蔵 吉・小 林 富 士 男

昭和医大中央研究検査所細菌部

近 岡 秀 次 郎

厚生会本部病院小児科

(昭和 38 年 8 月 19 日受付)

Penicillin (PC) G 耐性葡萄球菌に対して感性 PC 製剤として初めて合成 PC から作られた Dimethoxyphenyl PC (DMP-PC, Methocillin, Staphicillin) の出現¹⁾は化学療法の分野に大きな足跡をのこしたのであるが、唯本剤の投与が注射にかぎられ、葡萄球菌以外の球菌類に対する低い感性態度の面で更に改良、前進したこの種製剤の出現が希望されていた。その後間もなく以上の欠点を補足した耐性葡萄球菌に対して感度がより高く、注射、内服が可能であり、而も葡萄球菌以外のグラム陰、陽性球菌類に対しても可成りの抗菌性を発揮する新合成 PC, Methyl-phenyl-isoxazolyl PC (MPI-PC) が臨床的に応用されるようになり^{2,3,4)}、この優れた性状と治療効果に就いては本邦に於ても各科領域から多数の報告をみている^{3,4)}。続いて登場した新合成 PC, 5-Methyl-3-chlorophenyl-4-isoxazolyl PC (MCI-PC, Methocillin S, BRL. 1621) は MPI-PC と略々同様の性状を有する製剤であるが、耐性葡萄球菌に対する感性態度の面と投与後の血中濃度の点で前者より優位におかれているこ

とが各位の報告から明らかにされている⁵⁻⁷⁾。

今回 MCI-PC を使用しての一連の臨床的検討を行なう機会が得られたので今迄の成績に就いて以下報告したいと思う。

猶今回使用した MCI-PC は内服用としては 1 Cap, 250 mg, 注射用は 1 Vial 250 mg 含有のものであり、筋注には 1 Vial を 2.0 cc の 5.0% glucose に溶解、主として臀部又は大腿部に行ない、静注症例は化膿性髄膜炎の 1 例のみであるが、5.0% glucose 200.0 cc, Ringier 200.0 cc, Vitamin. B, C 混合液で 1 回 1.0 g を溶解し、点滴静注を行なった。

1) 最近小児から分離したコアグラゼ陽性葡萄菌の MCI-PC に対する感性態度に就いて (第 1, 2, 3 表)

1962 年初期から 1963 年 3 月迄の間に小児の各種材料から分離し、溶血性、コアグラゼ、マンニット分解能陽性、食塩耐性の諸性状を有する所謂病原性葡萄菌 (コアグラゼ陽性葡萄菌) 計 611 株の MCI-PC に対する感

第 1 表 最近小児から分離したコアグラゼ陽性葡萄菌の各種抗生剤に対する感性態度

抗生剤	発育阻止濃度											検査株数
	0.197	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	50.0<	
PC-G				183	70	68	75	52	76	35	36	595
DMP-PC				201	61	326	2		2	3		595
MPI-PC		12	116	247	226	10						611
MCI-PC		200	158	227	12	2						599
AB-PC				173	51	25	18	44	20	31		362
K M				228	117	64	3	1				413
S M				2	145	133	41	11	48	33		413
C M					9	114	220	67	5	1		416
T C				184	65	93	13	3	45	9		416
Nob		24	130	19	3		2					178
Rifamycin		5	53	51	67	2						178
E M	41	311	28		2		31					413

性態度を他の耐性菌用合成 PC である DMP-PC, MPI-PC と比較検討する一方, PC-G, AB-PC 及び各種常用抗生剤 6 種類 (KM, SM, CM, TC, Nob, EM) と Rifamycin に対する成績に就いても同時に測定してみた。都合により各種抗生剤に対する検査菌株数は同一ではなく 178~611 株に及んでいる。

耐性菌用合成 PC 3 種類に就いて最小発育阻止濃度を比較した成績が第 2, 3 表である。猶発育阻止濃度測定法は普通寒天平板使用劃線法に従った。

MCI-PC (599 株) では 0.78 mcg/ml で殆んど全株 (97.7%) の発育が阻止されているが, MPI-PC (611 株) では 62.4% とその差は 35.0 余であり, DMP-PC (595 株) では 33.8% を阻止するにすぎず, MCI-PC 及び MPI-PC に比較して遙かに発育阻止力の劣つていることが明瞭である。更に最小発育阻止濃度を 0.39 mcg/ml を中心として観察した成績では MCI-PC (59.8%) → MPI-PC (29.5%) → DMP-PC (0) とその差が著明となり, 0.19 mcg/ml では MCI-PC のみが可成りの発育阻止力 (33.4%) を示すにすぎない。

以上の成績から MCI-PC は現在常用中の耐性菌用合成 PC に比較して最も感性であり, 耐性獲得菌は現在のところ発見されず, 0.39 mcg/ml によつて大半の各種抗生剤耐性菌の発育を阻止することが出来た。又この最小発育阻止濃度は耐性菌に感性な KM に優り, macrolide 系の Nob, EM, Rifamycin の感性態度に近い成績である。

2) MCI-PC のコアグララーゼ陽性菌に対する耐性獲得試験 (第 4 表)

患者からの分離株及び 209 P 株に就いて普通ブイヨン使用, 連日培養, 接代法によつて耐性獲得状況を検討してみた。

初代の最小発育阻止濃度は両株ともに 0.39 mcg/ml のものであるが, 5 代の継代で患者株は 1.56 mcg/ml, 209 P 株は 0.39 mcg/ml 迄, 10 代継代で患者株 6.25 mcg/ml, 209 P 株は 3.12 mcg/ml 迄発育したにすぎず, 耐性獲得状況はゆるやかな階段状であるが, PC-G 等に比較して耐性獲得の速度がおそく, 又高度耐性を獲得させるのは困難であつた。

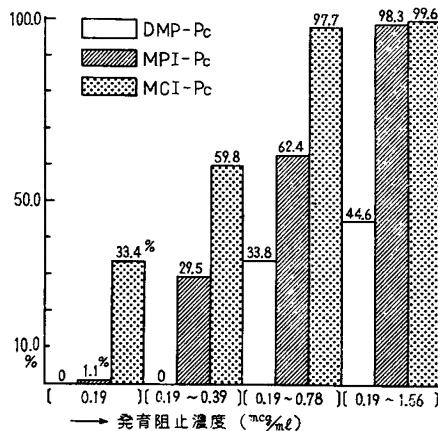
以上の結果からみて MCI-PC 耐性コアグララーゼ陽性

第 2 表 最近小児から分離したコアグララーゼ陽性菌の各種耐性菌用合成 PC に対する感性態度

発育阻止濃度 (mcg/ml)	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	検査菌株数
合成 PC の種類							
DMP-PC			201	61	326	7	595
		33.8%					
		44.0%					
MPI-PC	12	116	247	226	10		611
		62.4%					
		29.5%					
	1.1%		98.3%				
MCI-PC	200	158	227	12	2		599
			97.9%				
		59.8%					
	33.4%		99.6%				

(寒天平板劃線法)

第 3 表 最近小児から分離したコアグララーゼ陽性菌の各種耐性菌用合成 PC に対する感性分布



菌はここ暫く出現しないものと考えられる。

3) MCI-PC 投与後の血中濃度の消長 (第 5 表)

内服及び筋注後の血中濃度の消長を MPI-PC と cross-over 法によつて小児及び成人に就いて検査した。測定法は溶連菌 COOK 株を使用しての鳥居, 川上氏等の重層法に従つた⁹⁾。

a) 内服時の成績 (第 5 表)

MPI-PC の血中濃度を測定した際 Capsule 入れに比較して Tablet 服用後の血中濃度の peak が高い成績を得ているので, 以上の 2 者と MCI-PC Capsule 内服時の血中濃度の消長を小児及び成人に就いて cross-over

第4表 コアグラセ陽性菌患者株(今成株)及び209株のMCI-PCに対する耐性獲得試験

接代回数	発育阻止濃度 (mcg/ml)	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	50.0<
1	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
4	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
6	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
7	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
8	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
9	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
10	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

+……今成株 (+)……209 P 株 (普通ブイヨン接代法)

に従って比較検討してみた。

250.0 mg MPI-PC, MCI-PC Cap. 投与時の小児血中濃度の平均値は (No. 8, 9) 1 時間値 MCI-PC 1.7, MPI-PC 1.03 mcg/ml で MCI-PC の方が高い結果であったが, 2, 3, 5 時間値は略々両者が一致している。

500.0 mg Cap. 投与時の成績では (No. 1, 2) MCI-PC の 1 時間値は 2.93 mcg/ml で, MPI-PC の 1.83 mcg/ml より高くなっているが, 2, 3, 5 時間目では両者間に大差がみられなかつた。

750.0 mg Cap. 投与時の平均値も 1 時間は MCI-PC 3.8, MPI-PC 1.8 mcg/ml で MCI-PC の方が 2 倍近く高くなっているが, 2, 3, 5 時間目の値には両者間に大差はなかつた (No. 8, 9)。

MCI-PC Cap. と MPI-PC Tab. 250.0 mg 及び 500.0 mg を cross-over 法によつて投与し比較した成績では (No. 3, 4, 5, 10, 11) 250.0 mg 投与時には 1 時間値は MCI-PC (1.61 mcg/ml) より MPI-PC の方がむしろ高い成績であつた (2.06 mcg/ml)。500.0 mg 投与時の成績では両者間に大差を認めることが出来なかつた。

以上の MCI-PC Cap. 250.0, 500.0, 750.0 mg 投与時の血中濃度の成績からみて, 1~5 時間目迄耐性菌の発育を阻止するに充分な血中含有量の持続を証明することが出来たことになる。又同量の MPI-PC 投与時の血中濃度に比較して 1 時間値は高かつた (Peak が高いことになる) が, 以後の時間に於ては両者間に大差を認め得なかつた。

b) 筋注時の成績 (第 6 表)

10 年 2 カ月から 14 年 6 カ月迄の小児 5 名に 1 回 250.0 mg の MCI-PC 及び MPI-PC を筋注し, cross-over 法によつて 30 分→5 時間目迄の血中濃度を比較する一方, 注射後 6 時間目迄の尿中排泄量に就いても測定してみた。

5 例の平均値からみて 30 分値 MCI-PC 8.61, MPI-PC 9.18 mcg/ml, 1 時間値 MCI-PC 3.64, MPI-PC 3.56, 2 時間値 MCI-PC 1.088, MPI-PC 0.634 mcg/ml で両者間に大差なく, 5 時間値には両者いずれも測定不能に終つている。

6 時間目迄の尿中排泄量は MCI-PC では注射量の 41.94%, MPI-PC 35.94% で MCI-PC の方が稍々多い傾向であつた。

4) 治療成績

内服及び注射による各種小児疾患の治療成績を一括したのが第 7, 8 表であり, 各々の症例に対する 1 日使用用量及び投与期間, 治療効果等との関係はこれ等の別表から明らかであるが, 以下 2, 3 の点に就いて説明を加えることにした。猶臨床効果の判定中著効とは本剤投与開始後 3 日間以内, 有効とは 5 日以内に主症状が著しく好転した症例を示している。

a) 内服による治療成績 (第 7 表)

治療対象となつた症例は計 26 例, 7 疾患となつており, 膿瘍, 腺窩性扁桃炎, 気管支炎, 気管支肺炎, 筋炎等からは膿汁及び咽頭粘液培養上いずれもコアグラセ陽性菌を証明している。

(膿瘍, 急性淋巴腺炎……6 例)

膿瘍はいずれも顔面のものであり, 切開を加えず注射針で一部を穿刺するにとどめ, 局処には Gramacidin-Fradiomycin 複合軟膏を塗布し, MCI-PC の内服を中心に治療を行なつた。1 回 0.25 g 1 日 3~4 回, 5~7 日計 3.75~7.0 g の投与で満足すべき治療効果を認めることが出来た。

(腺窩性扁桃炎……10 例)

いずれも著明な咽頭粘膜, 扁桃腺の著明な発赤, 腫脹と腺窩に一致して膿栓があり, 2~3 日間の治療で下熱をみなかつた症例である。1 回 0.25 g 1 日 2~3 回,

3~5日, 計 1.0~3.0g で 1例中 7例は内服後 2日以内に平温に復し, 以後の再発熱を認めていない。

(気管支炎, 気管支肺炎…… 6例)

いずれも年長児の症例であり, 1回 0.25g 1日 3~4回の投与で 3~4日目には平温に復し, 5~7日目に

は胸部所見著しく好転し, 治癒している。使用総量 5~7日間に 3.75~6.0g。

(猩紅熱…… 3例)

0.25g 1日 3回の投与で翌日平温に復し, 3日目咽頭粘液培養上溶連菌陰転, 以後の発熱なく治癒。

第5表 MCI-PC 及び MPI-PC 内服後の血中濃度の消長 (Cross-over 法)

No.	年 令	性別	体重 (kg)	1回の投与量 (mg) (mg/pas. kg)	薬剤の種類	血 中 濃 度 (mcg/ml)					製剤の種類	
						1時間	2時間	3時間	4時間	5時間		
1	15	年	♂	45	500.0 mg (約 11.0 mg)	MPI-PC	1.72	1.63	0.53		0.27	Cap.
						MCI-PC	3.65	1.46	0.4		0.37	"
2	22	年	♂	55	500.0 mg (約 9.0 mg)	MPI-PC	1.93	1.7	0.5		0.2	"
						MCI-PC	2.2	0.92	0.38		0.32	"
平		均		500.0 mg	MPI-PC	1.83	1.67	0.52		0.24	"	
					MCI-PC	2.93	1.19	0.39		0.35	"	
3	16	年	♀	52	500.0 mg (約 10.0 mg)	MPI-PC	2.6	2.2	0.92		0.78	Tab.
						MCI-PC	3.2	1.3	0.62		0.58	Cap.
4	19	年	♀	54	500.0 mg (約 10.0 mg)	MPI-PC	1.72	0.9	0.6		0.52	Tab.
						MCI-PC	2.46	0.96	0.82		0.49	Cap.
5	22	年	♂	62	500.0 mg (約 8.0 mg)	MPI-PC	2.24	1.2	0.76		0.28	Tab.
						MCI-PC	1.16	0.9	0.58		0.12	Cap.
平		均		500.0 mg	MPI-PC	2.19	1.43	0.76		0.53	Tab.	
					MCI-PC	2.27	1.05	0.67		0.40	Cap.	
6	28	年	♂	70	750.0 mg (約 10.0 mg)	MPI-PC	2.0	1.9	1.0		0.42	Cap.
						MCI-PC	3.1	2.1	0.8		0.36	"
7	27	年	♂	75	750.0 mg (約 10.0 mg)	MPI-PC	1.8	0.83	0.62		0.24	"
						MCI-PC	3.8	1.2	0.5		0.1	"
平		均		750.0 mg	MPI-PC	1.90	1.36	0.81		0.33	"	
					MCI-PC	3.5	1.65	0.65		0.23	"	
8	9年2カ月	♀	28	250.0 mg (約 9.0 mg)	MPI-PC	0.82	0.61	0.39		0.31	"	
					MCI-PC	1.32	0.58	0.48		0.43	"	
9	11	年	♀	33.5	250.0 mg (約 7.0 mg)	MPI-PC	1.24	0.72	0.52		0.52	"
						MCI-PC	2.1	0.68	0.51		0.39	"
平		均		250.0 mg	MPI-PC	1.03	0.67	0.46		0.42	"	
					MCI-PC	1.70	0.63	0.50		0.41	"	
10	8年6カ月	♂	25	250.0 mg (約 10.0 mg)	MPI-PC	1.92	0.88		0.23	0.18	Tab.	
					MCI-PC	2.12	0.72		0.16	0.12	Cap.	
11	12	年	♀	30	250.0 mg (約 8.0 mg)	MPI-PC	2.2	0.68		0.32	0.1	Tab.
						MCI-PC	1.09	0.92		0.28	—	Cap.
平		均		250.0 mg	MPI-PC	2.06	0.78		0.28	0.14	Tab.	
					MCI-PC	1.61	0.82		0.22	0.06	Cap.	

溶連菌 Cook 株使用重層法により測定, Cap.……カプセル入, Tab.……錠剤

(下腹部筋炎……1例)

下腹部小児拳大に発赤，腫脹し，圧痛著明，来院時の体温 37.8°C，中央部より微量の排膿あり，培養によつてコアグラゼ陽性菌純培養状に証明，該菌の感性態度は以下の如くであつた。

PC (-), SM (-), TC (+), CM (H), EM (H), KM (H), Snlf. (-)

本症例には MCI-PC 0.25g 1日 4回 (毎6時間投与)，6日間計 6.0g の投与を行なつてゐるが，2日目から平温に復し，4日目には局処に発赤，腫脹著しく縮小，自覚痛も消失し，膿瘍も停止，6日間の治療で

該部に硬結をのこし治療，局処には Gramicidin-Fradimycin 軟膏塗布の外，リパノール水の湿布を使用している。

以上 26 例の各種小児疾患を MCI-PC の内服を主体として治療し，投与期間 2~8 日，投与総量 1.0~7.0g

第 6 表 MPI-PC 及び MCI-PC 1回 250.0 mg 筋注後の血中濃度の消長

年令 年月	性別	体重 (kg)	PC の種類	血 中 濃 度 (mcg/ml)				注射後 6 時間迄の 尿中排泄 量 (%)
				30 分	1 時間	2 時間	5 時間	
10.2	♀	32	MCI-PC	9.2	3.6	0.82	0	42.5
10.2	♀	32	MPI-PC	8.9	2.9	0.56	0	39.5
12.1	♂	34	MCI-PC	6.25	2.1	0.3	0	34.6
12.1	♂	34	MPI-PC	7.2	5.1	0.94	0	40.0
12.6	♂	42	MCI-PC	9.0	6.6	2.4	0	74.0
12.6	♂	42	MPI-PC	11.0	2.8	0.19	0	35.6
13.2	♂	46	MCI-PC	8.8	2.9	0.79	0	26.0
13.2	♂	46	MPI-PC	10.6	4.8	0.56	0	34.4
14.6	♀	52	MCI-PC	9.8	3.2	1.13	0	32.6
14.6	♀	52	MPI-PC	8.2	2.2	0.92	0	30.2
平 均			MCI-PC	8.61	3.64	1.088	0	41.94
			MPI-PC	9.18	3.56	0.634	0	35.94

に及んでいるが 1 例にも本剤の投与によると思われる副作用症状の出現をみなかつた。猶 26 例の臨床効果判定の結果は著効 15 例，有効 11 例という成績であつた。

b) 注射による治療成績 (第 8 表)

計 62 例中 1 例のみ点滴静注を行ない，他の 61 例は

第 7 表 MCI-PC 内服による小児疾患治療成績

症例 No.	病 名 年 令 性別	MCI-PC 投与法					臨床 効果	副作用	症例 No.	病 名 年 令 性別	MCI-PC 投与法					臨床 効果	副作用
		1 回 量 (mg)	1 日 投与 回数	投与 日数	投与 総量 (g)	投与 法					1 回 量 (mg)	1 日 投与 回数	投与 日数	投与 総量 (g)	投与 法		
1	顔面膿瘍 12年3カ月 女	250.0	4	5	5.0	内服	著効 (-)	14	腺窩性扁桃炎 8年3カ月 女	250.0	2	2	1.0	内服	著効 (-)		
2	顔面膿瘍 14年6カ月 女	"	4	7	7.0	"	有効 (-)	15	腺窩性扁桃炎 9年6カ月 男	"	3	3	2.25	"	" (-)		
3	頭部膿瘍 4年2カ月 男	"	3	5	3.75	"	" (-)	16	腺窩性扁桃炎 11年3カ月 男	"	3	4	3.0	"	有効 (-)		
4	顎下淋巴腺炎 5年6カ月 女	"	3	6	4.5	"	" (-)	17	気管支炎 5年 女	"	3	6	4.5	"	" (-)		
5	頭部淋巴腺炎 8年3カ月 男	"	4	7	7.0	"	" (-)	18	気管支炎 6年6カ月 女	"	3	5	3.75	"	" (-)		
6	右耳根部淋巴腺炎 9年6カ月 男	"	4	6	6.0	"	" (-)	19	気管支炎 11年2カ月 男	"	3	6	4.5	"	著効 (-)		
7	腺窩性扁桃炎 2年 女	"	2	5	2.5	"	著効 (-)	20	気管支炎 11年9カ月 男	"	3	5	3.75	"	" (-)		
8	腺窩性扁桃炎 2年4カ月 男	"	2	3	1.5	"	" (-)	21	気管支肺炎 9年11カ月 女	"	3~4	7	6.0	"	有効 (-)		
9	腺窩性扁桃炎 4年3カ月 女	"	2	3	1.5	"	" (-)	22	気管支肺炎 10年8カ月 男	"	3	8	6.0	"	著効 (-)		
10	腺窩性扁桃炎 5年 男	"	2	5	2.5	"	" (-)	23	猩紅熱 6年2カ月 男	"	3	4	3.0	"	" (-)		
11	腺窩性扁桃炎 5年 女	"	2	2	1.0	"	有効 (-)	24	猩紅熱 7年3カ月 男	"	3	5	3.75	"	" (-)		
12	腺窩性扁桃炎 7年 男	"	2	3	1.5	"	" (-)	25	猩紅熱 7年8カ月 女	"	3	5	3.75	"	" (-)		
13	腺窩性扁桃炎 8年 女	"	3	4	3.0	"	著効 (-)	26	下腹部筋炎 6年2カ月 男	"	4	6	6.0	"	" (-)		

症例 No.	病 名 年 令 性別	MCI-PC 投与法					臨床効果	副作用	症例 No.	病 名 年 令 性別	MCI-PC 投与法					臨床効果	副作用
		1回量 (mg)	1日投与回数	投与日数	投与総量 (g)	投与法					1回量 (mg)	1日投与回数	投与日数	投与総量 (g)	投与法		
51	後頭部膿瘍 4カ月♂	250.0	3	3	2.25	筋注	著効	(-)	57	肺膿瘍, 膿胸 7年6カ月♀	62.5	2	10	1.25	筋注	有効	(-)
52	膿瘍(鼻部) 6年5カ月♂	"	1	4	1.0	"	"	(-)	58	化膿性髄膜炎 3年11カ月♂	500.0~ 1,000.0	2	21	36.0	静注	"	(-)
53	膿瘍(臀部) 7年3カ月♂	"	1	6	1.5	"	"	(-)	59	麻 疹 1年♂	250.0	1	4	1.0	筋注	気管支炎併し	(-)
54	膿瘍(顔面) 8年6カ月♀	"	1	3	0.75	"	"	(-)	60	麻 疹 3年10カ月♀	"	1	3	0.75	"	"	(-)
55	膿瘍 腺窩性扁桃炎 顎下淋巴腺炎 6カ月♀	"	2	3	1.5	"	有効	(-)	61	麻 疹 肺炎 7年♂	"	3	7	5.25	"	著効	(-)
56	膿胸, 肝化膿症 6カ月♀	"	2	10	5.0	"	"	(-)	62	細菌性発疹症+ アトピー性皮膚炎 6カ月	"	1~2	6	2.75	"	"	(-)

筋注を行なっている。1回の使用々量は 62.5~250.0 mg, 1日の注射回数 1~4 回。

(腺窩性扁桃炎……14 例)

内服の際と同様の病型であり 2~3 日の治療で下熱の傾向なく本剤の筋注 1日 1回 0.25 g, 1~3 回計 0.25~0.75 g の使用で平温に復している (14 例中 12 例は 0.25 g 1~2 回の注射で奏効)。

(急性気管支炎, 気管支喘息……16 例)

咽頭粘液培養によつてコアグラゼ陽性菌の多数に証明された症例であり, 気管支喘息には MCI-PC の筋注に平行して Betamethasone の筋注→内服 (Dexamethasone の内服を行なつた症例もある)を行なっている。

気管支炎では 2~5 日間 (大半 4 日以内) の筋注で胸部所見は著しく好転, 気管支喘息では発熱や呼吸困難は治療開始後 3~4 日以内に好転したが大水泡音, 喘鳴は 1 週間後に於ても残存していた。

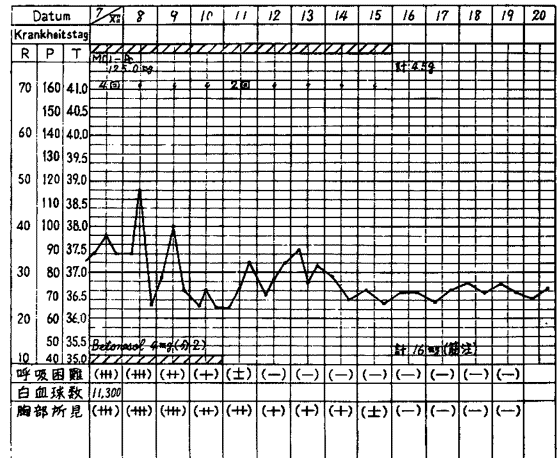
(気管支喘息兼気管支肺炎) (第 1 図)

No. 32~36 迄は年少児に発生した気管支喘息に気管支肺炎を併発した重症型であり, いずれも胸部全般に病巣があり, 著明な呼吸困難に伴い, 喀痰培養上多数のコアグラゼ陽性菌の証明出来た症例である。

いずれの症例も入院後は O₂ テントに収容, Betamethasone, Dexamethasone 1日 2~4.0 mg の筋注の外, 気管拡張剤の注射と MCI-PC の筋注を併用しているが, その治療と症状の経過の一部を図示してみた (No. 32 症例)。

この症例では入院 4 日間は MCI-PC 1回 125.0 mg 1日 4 回に Betamethasone 1回 2.0 mg 1日 2 回筋注, 5 日目からは MCI-PC 1回 125.0 mg 1日 2 回 6 日計 4.5 g の筋注を行なっているが, 2 日目には呼吸困難消失, 4 日目には平温に復し 7~8 日目には胸部所見

第 1 図 乳児肺炎, 気管支喘息, 2カ月, ♀ (No. 32)



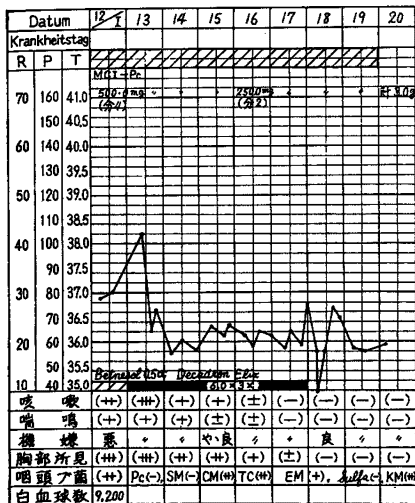
も略治の状態に達している。

他の症例の治療経過も略々 No. 32 に類似しているが, No. 37, No. 38 は No. 32 と同様重症型であつたが, MCI-PC 筋注の Steroid の併用によつて効果を収めた症例である。

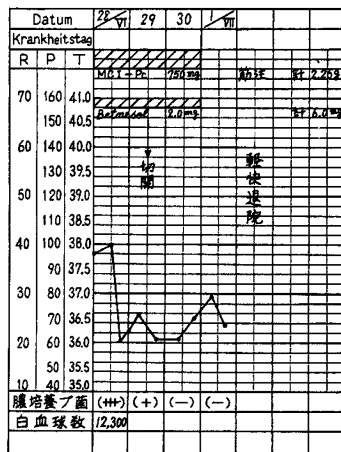
(乳児肺炎……6 例) (第 2 図)

いずれも他院から送院された重症型であり, 胸部には広範な部位に肺炎所見があり, 呼吸困難, チアノーゼ等が著明で, 内 2 例は入院 3~4 日目に死亡している (内 1 例は先天性心奇型のあることが剖見上発見されている)。入院時の咽頭粘液培養上コアグラゼ陽性菌が純培養状に発見され, 大半 PC, SM, TC 耐性株であつた。治療法は前記した気管支喘息兼気管支肺炎の場合と略々同様であつたが, 代表的な 1 例の治療経過を図示してみた。乳児肺炎を含み咽頭粘液又は喀痰から培養され

第2図 肺炎, 2カ月, ♂ (No. 42)



第3図 後頭部膿瘍, 4カ月, ♂



たコアグラゼ陽性菌は MCI-PC 注射開始後 3~4 日目から著しく減少するか培養上陰転している。

(淋巴腺炎, 膿瘍…… 9 例) (第3図)

習慣性扁桃炎に併発した顎下淋巴腺炎は 1 回 0.25 g 1 日 1~2 回, 5~6 日計 1.25~3.0 g の注射で著しく縮小, 以後の再腫脹がみられず, No. 50 の咽後膿瘍, No. 51 の後頭部膿瘍はいずれも重症型で高熱を伴い, No. 51 症例が後頭部膿瘍は後頭部全般にわたる大きなものであったが, MCI-PC 1 回 250.0 mg 1 日 3 回の筋注と Betamethasone 2.0 mg の筋注を併用, 膿瘍部に小切開を加え, 2 日目には平温に復し, 3 日目には膿汁からの菌培養も陰性となり全治した症例である。

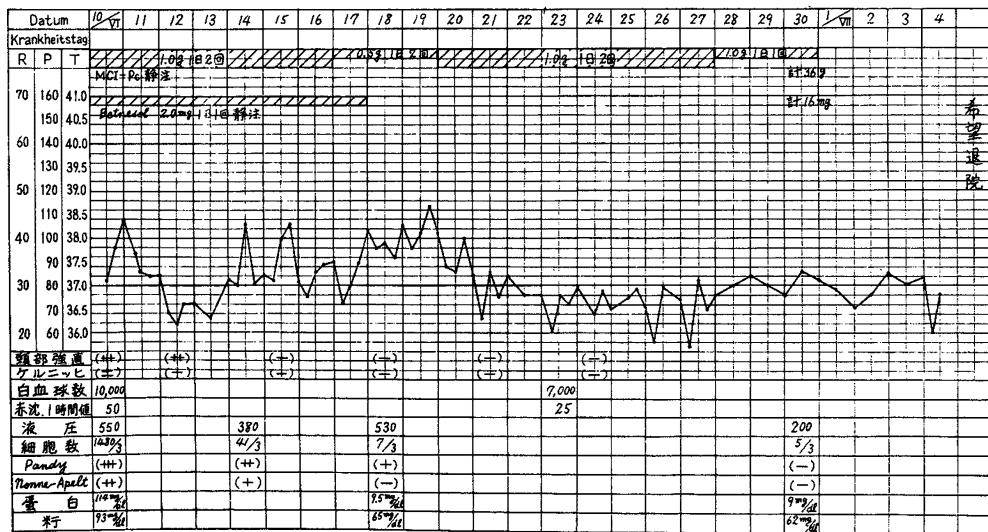
No. 56 の膿胸兼肝化膿症, No. 57 の肺膿瘍兼膿胸の

症例は Macrolide 系抗生剤の内服, Dimethoxyphenyl PC の注射等によつても急性期症状の消滅後本剤の注射を開始した症例であるが, 本剤の応用によつて全治に導くことが出来た。

(化膿性髄膜炎…… 1 例) (第4図)

3 年 11 月 3 日, 2~3 日前よりの発熱, 頭痛, 嘔吐を主訴として来院。初診時項部強直, ケルニヒ症状等の髄膜刺激症状陽性のため腰椎穿刺を施行, その結果脊髄液圧横位にて 55 mmAq, 細胞数 1,480/3 で大半多核白血球であり, Pandy, Nonne-Apelt 反応いずれも強陽性, 蛋白含有 114 mg/dl 等の成績及び白血球増多, 赤沈値の促進等から化膿性髄膜炎と診定, 起因菌の培養並びに検鏡を行なつたがいずれも発見不能に終り, 原因菌不

第4図 化膿性髄膜炎, 3 年 11 月, ♂



明のまま化膿性髄膜炎として MCI-PC の点滴静注を主体として治療を行なつてみた。重症例であつたために 1 回 1.0g の MCI-PC 1 日 2 回, 7 日計 14.0g に Betamethasone 2.0 mg 1 日 1 回の静注の併用を行なつたところ, 3 日目には平温に復し, 頭痛及び髄膜刺戟症状著しく好転, 5 日目には脊髄液圧も 380 mmAq を低下, 細胞数も 41/3 と著しく減少, 9 日目には 7/3 となり髄膜刺戟症状消失, 髄膜炎症状では治癒の状態に達した。唯入院 5 日目より原因不明の発熱がみられるようになったので髄膜炎の再燃を疑い, MCI-PC 1 日 0.5~1.0g 2 回の点滴静注を入院 21 日目迄継続, この間に使用した MCI-PC の総量は 36.0g に達している。入院 5 日目からの弛張熱は 8 日間持続し, 以後平温に復したが, この発熱は化膿性髄膜炎の再燃によるものでないことは発熱中の髄液所見が何等悪化の傾向を示さずむしろ順調に好転しているところからも理解されるところである。この期間は各種発熱性ウイルス性疾患の流行していた時期でもあり入院 5 日目から発生した弛張熱は此等の疾患に関係あるものように思われる。

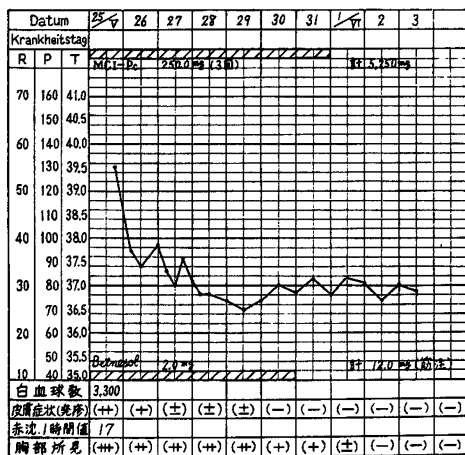
(麻疹性肺炎) (第 5 図)

7 年 8, 胸部全般に病巣があり, 呼吸困難, 咳嗽著明, 口唇にチアノーゼを併つた重症型であり, 発疹 2 日目に発見された症例である。本例には MCI-PC 0.25g 毎 7~8 時間, 1 日 3 回, 7 日間計 5.25g 筋注, 4 日目より平温に復するとともに胸部所見も著しく好転, 以後順調に経過。

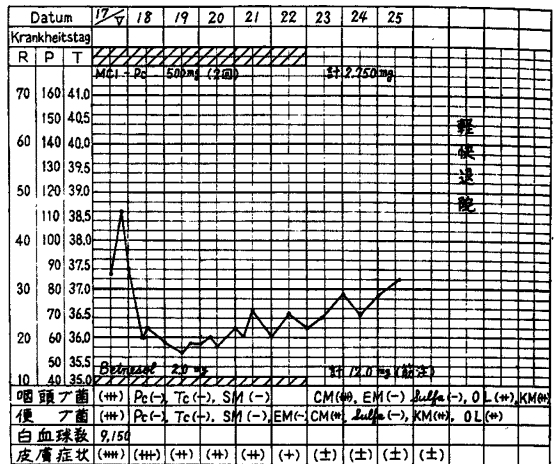
(葡萄球菌性発疹症兼アトピー性皮膚炎) (第 6 図)

全身性に麻疹様発疹が出現し, 咽頭粘膜の著明な発赤, 腫脹と頻回の下痢, 発熱があり, 咽頭粘液, 糞便から純培養状にコアグラゼ陽性葡萄菌が証明され, 葡萄球菌性発疹症の確定された症例であり, 更にアトピー性皮膚炎

第 5 図 麻疹肺炎, 7 年, 8



第 6 図 葡萄球菌性発疹症+アトピー性皮膚炎
6 月, 女



をも併つていた。咽頭粘液及糞便から培養されたコアグラゼ陽性葡萄菌は PC, TC, SM, EM に耐性であつた。本症例には MCI-PC 250.0 mg 朝, 夕 5 日間以後 1 日 1 回計 2.75g に Betamethasone 2.0 mg 1 日 1 回 6 日間を併用筋注している。

注射開始後 2 日目には平温に復し, 3 日目下痢好転, 7 日目には皮膚の発疹も消褪, 咽頭及び糞便からの葡萄菌も培養上殆んど消失し, 略々全快の状態で入院 9 日目に退院している。

結 び

新合成耐性葡萄球菌用 MCI-PC を使用して基礎的, 臨床的な一連の検討を行ない, 次の成果を収めることが出来た。

- 1) 最近小児から分離したコアグラゼ陽性葡萄菌 599 株に対する最小発育阻止濃度は 0.19~0.78 mcg/ml 間にあり, 他の合成 PC, DMP-PC, MPI-PC に比較して発育阻止力が強かつた。
- 2) 最近小児から分離した 599 株のコアグラゼ陽性葡萄菌中には MPI-PC 耐性株は発見されなかつた。
- 3) コアグラゼ陽性葡萄菌の普通ブイオン接代法による本剤に対する耐性獲得は困難であり, 10 代接代によつて 6.25 mcg/ml の耐性を獲得したにすぎなかつた。
- 4) 本剤内服後の血中濃度の peak は略々 1 時間目にあり, 7~11.0 mg/kg の投与によつて 5 時間目迄コアグラゼ陽性葡萄菌の発育を阻止する血中濃度の持続を証明することが出来た。
- 5) 1 回 250.0 mg 筋注後の小児血中濃度の peak は 1 時間値の平均 8.61 mcg/ml で 2 時間目には 1.088 mcg/ml であつたが 5 時間目には測定不能に終つた。又注射後 6 時間目迄の尿中排泄量平均は注射量の 41.94%

であつた。

6) コアグラマーゼ陽性菌の証明された小児感染症 23 例を本剤の内服を主体として治療し, 12 例に著効, 11 例に有効例を認め, 又溶連菌性疾患の代表である猩紅熱に対しても本剤の内服は著効を示した。この際の 1 回の使用量は 0.25 g, 1 日の投与回数 2~4 回, 投与期間, 3~8 日, 投与総量 1.0~7.0 g であり, この間に本剤によると思われる副作用には遭遇しなかつた。

7) 本剤の注射を主体として治療を行なつた小児感染症は 62 例で内 1 例は点滴静注を行なつたが, 他の 61 例には筋注を行ない 2 例の死亡例はあつたが, その他の 60 例の臨床効果は著効 21 例, 有効 39 例であつた。筋注は 1 回 62.5~250.0 mg (大半 250.0 mg) 1 日 1~4 回 (大半 1~2 回), 注射日数 1~15 日, 注射総量 0.25~6.25 g, 点滴静注の 1 例は 1 回 0.5~1.0 g 1 日 2 回, 21 日間計 36.0 g を使用しているが, この間に本剤によると思われる特別な副作用をみなかつた。

猶注射療法を行なつた疾患の多くはコアグラマーゼ陽性菌を起因菌としたと思われる症例であつた。

(以上の成績の一部は昭和 38 年 6 月第 11 回化学療法学会総会に於て報告したものである。内村名誉教授, 海老原教授の御教示に深謝する。)

文 献

1) A symposium on the new dimethoxyphenyl

penicillin., early laboratory and clinical experiences with particular reference to resistant staphylococcal disease, Sept. 7, 1960, New York.

- 2) Abstracts of papers presented at a conference on 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl penicillin (prostaphilin) and its evaluation in the oral and parenteral therapy of resistant staphylococcal disease, Oct. 11, 1961, New York.
- 3) 日本化学療法学会第 10 回総会シンポジウム, 新合成ペニシリンについて, *Chemotherapy*, Vol. 10, No. 6, 1962.
- 4) 同上; *Chemotherapy*, Vol. 11, No. 1, 1963.
- 5) NAYLER, J. H. C., LONG, A. A. W., BROWN, D. M., ACRED, P., ROLINSON, G. N., BATCHELOR, F. R., SHIRLEY STEVENS and SUTHERLAND, R., *Nature*, Sept. 29, 1962.
- 6) KNUDSEN, E. T., BROWN, D. M., *Lancet*, Sept. 29, 1962.
- 7) A Report From Six Hospitals., (Clinical and laboratory results with BRL. 1621) *Lancet*, Sept. 29, 1962.
- 8) 第 11 回日本化学療法学会総会, シンポジウム講演要旨, 新合成ペニシリン MCI-PC, 昭和 38 年 6 月 15 日.
- 9) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫, *J. Penicillin*. 1 (5), 1947.