

Methyl Chlorophenyl Isoxazolyl Penicillin の臨床的検討

石井良治・前田外喜男・石引久弥
大井博之・恒川 陽・中村泰夫
慶応義塾大学医学部外科教室

(昭和 38 年 8 月 26 日受付)

ペニシリナーゼに安定性のあると云われる Methyl Chlorophenyl Isoxazolyl Penicillin (以下、MCI-PC と略す) を臨床的に使用したので、その成績と若干の基礎的実験について報告する。

1) 血中濃度 (図 1, 2)

MCI-PC カプセル 250 mg, 500 mg を各々健康成人 3 名に 1 回経口投与を行ない、30 分、1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度を溶連菌 COOK 株を指示菌とする鳥居氏重層法で測定した。

250 mg 投与群では 30 分~1 時間で最高値 1.9~2.0 mcg/cc を示し、2 時間後では 1.4 mcg/cc に減少、4 時間後には消失したものが多かつた。500 mg 投与群では 30 分値 2.8 mcg/cc, 1 時間後には 3.7 mcg/cc のピークに至るが 2 時間後には 1.8 mcg/cc で 1/2 に減少し、4 時間でも 0.3 mcg/cc 認められたが、6 時間では証明出来なかつた。両群ともに投与後 30 分ですでに高値を示し吸収は良好と思われ、1 時間後には最高値を示している。2 時間後でも 1 mcg/cc 以上の濃度を維持しているが、4, 6 時間では著しく減少又は消失し、血中持続時はやや短い傾向が見られている。

2) 病巣由来黄色ブ菌に対する感受性 (表 1)

1962 年後期に当教室にて分離した病巣由来コアグラゼ陽性黄色ブ菌 43 株について MCI-PC に対する感

受性を平板寒天稀釈法によつて測定した。

43 株中 1 株のみが MIC 3.12 mcg/cc を示しているが同株の各種 PC に対する MIC は PC-G 6.25 u/cc, PC-V 3.12 u/cc, PE-PC 6.25 mcg/cc, MPI-PC 0.09 mcg/cc であつた。他の 42 株は 0.78 mcg/cc 以下で発

表 1 病巣由来黄色ブ菌の各種 PC に対する感受性分布

| MIC (mcg/cc) u/cc | PC-G | PC-V | PE-PC | MPI-PC | MCI-PC |
|----------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| >100 | 5 | | | | |
| 100 | 2 | | | | |
| 50 | | 5 | | | |
| 25 | | 2 | 2 | | |
| 12.5 | 2 | | 3 | | |
| 6.25 | | 1 | 9 | 1 | |
| 3.12 | 17 | 11 | 3 | | 1 |
| 1.56 | 5 | 2 | 4 | 1 | |
| 0.78 | 12 | 7 | 16 | | 2 |
| 0.39 | 3 | 4 | 5 | 3 | 30 |
| 0.18 | | 12 | 3 | 31 | 10 |
| 0.09 | 4 | 3 | 6 | 17 | |
| 0.045 | 5 | 8 | 4 | 2 | |
| 耐性率 | 26/55 | 19/55 | 17/55 | 1/55 | /43 |

図 1 MCI-PC 血中濃度 (250 mg 内服)

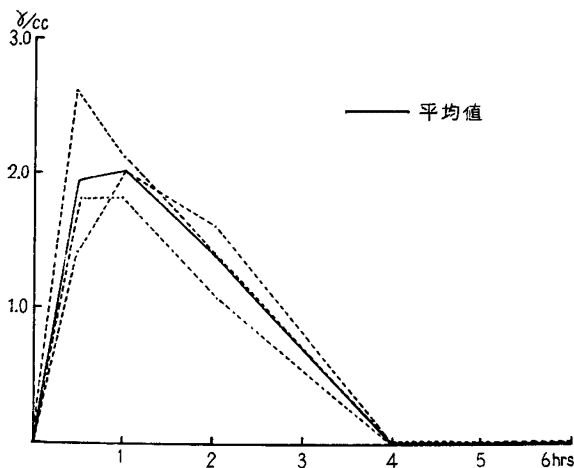


図 2 MCI-PC 血中濃度 (500 mg 内服)

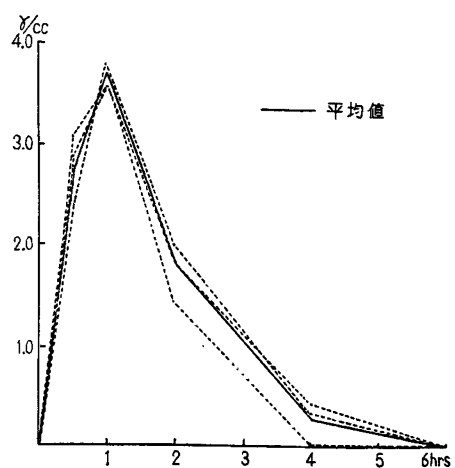


表 2 MCI-PC 臨床成績

| 投与量 / 日 | 1g | | 2g | | 計 | |
|----------|----|----|----|----|----|----|
| | 有効 | 無効 | 有効 | 無効 | 有効 | 無効 |
| 瘤 | 12 | | | | 12 | |
| 急性化膿性乳腺炎 | | | 2 | | 2 | |
| 癰 | | | | 2 | | 2 |
| 爪周囲炎 | 2 | | | | 2 | |
| 混合感染症 | 1 | 1 | | | 1 | 1 |
| 瘰癧 | 1 | | | | 1 | |
| 膿瘍 | | 1 | | | | 1 |
| 縫合糸膿瘍 | 1 | | | | 1 | |
| 計 | 17 | 2 | 2 | 2 | 19 | 4 |

育を阻止され、特に 0.39 mcg/cc にはそのうち 30 株が集中している。PC-G に対し 100 u/cc 以上の MIC を有する 7 株は PC-V, PE-PC にも高度耐性を有しているが、これらも MCI-PC によつて 0.78 mcg/cc 以下で発育阻止され、ペニシラーゼ産生菌に対し良好な成績を得ている。

3) 臨床使用成績 (表 2)

当教室外来及び入院患のうち菌によると思われる感染症に対し一般には 250 mg 1 日 4 回投与を行ない、炎症範囲の広範なものや症状の重篤なものには 500 mg 1 日 4 回投与を行なつた。その効果は、外科的処置の有無に拘らず病状が好転又は治癒したものを有効、症状が不変又は増悪したものを無効と判定した。軟部表在性感染症を主とする 23 例に使用し 19 例 (82%) に効果を認めている。その多くは瘤の如き表在性でしかも炎症範囲の狭いものではあつたが、切開排膿等の外科的処置を加えずに治癒したものも多かつた。反面 1 日 2g 投与を行なつた様な重症々例では外科的処置を加えてもなおその効果が見られなかつた場合もあつた。以下、2, 3 の症例を示す。

i) 28 歳 女、左急性化膿性乳腺炎：3 カ月前分娩、授乳を続けていたが、来院 1 週間前より左乳房内下方に自発痛と硬結を訴え、初診時には軽度の発熱と鶏卵大の硬結発赤を認め圧痛も著明であつた。波動を触れなかつたため外科的処置は加えず MCI-PC 1 日 2g 投与を開始し、5 日後には解熱し局所の発赤も消退、硬結もやや縮小、一部に波動を認めたので刺穿施行してコアグラゼ陽性黄色ブ菌を得た。同株は PC-G, TC 耐性, CP, EM, LM, KM 感受性で MCI-PC には 0.39 mcg/cc の MIC を有していた。投与後 10 日で小硬結を残してはいたが圧痛は消失、乳汁分泌も良好となり MCI-PC の効果は認められた。

ii) 22 歳 女、前額部瘤：来院 1 週間前より前額部に発赤を併う硬結を生じ、他医よりサルファ剤投与をうけていたところ、次第に増悪の傾向を示し、初診時には小豆大の瘤を形成し圧痛も著明であつた。刺穿排膿して黄色ブ菌を証明したが、各種抗生剤に全て感受性があり MCI-PC に対しては MIC 0.19 mcg/cc であつた。1 日 1g 投与 3 日間で小硬結を残し治癒した。

iii) 62 歳 男、項部癰：糖尿病にて内科的治療を受けていた患者で来院 10 日前より左項部に自発痛を併う発赤腫張を認め急激に増大し、来院時には直径約 3 cm の癰を形成、自潰し排膿多量で壊死組織を有していた。一応 3 日間サルファ剤投与を行ない局所処置を施行し菌検索によりサルファ剤以外の抗生剤には全て感受性のある黄色ブ菌を証明した。同株の MCI-PC に対する MIC は 0.39 mcg/cc であつたが、1 日 2g 投与 8 日間でもその効果は認められなかつた。

iv) 56 歳 男、右前胸壁癰：1 週間前より胸壁の発赤腫張を訴え EM 内服を受けていたが、来院時には直径 2 及び 4 cm 2 コの癰を形成、周囲に広範な発赤を併つていた。十字切開排膿を行ない MCI-PC 1 日 2g 投与を開始したが投与 4 日後にもなお発赤消退せず軽度の発熱も持続し MCI-PC の効果は見られなかつた。

4) 副作用

服用後に苦味のある嘔吐を少数例に認めたが特に消化器系障害と思われる副作用もなく、アナフィラキシー様症状も皆無であつた。

5) 考 按

血中濃度は他の報告¹⁾と比較すると最高値はやや低いが血中出現期間が 4 時間以内の点で一致している。ブ菌の感受性分布状態は種々の報告^{1,4,5)}と同様に 0.39 mcg/cc 以下で殆んど株が発育を阻止され、特に PC-G 高度耐性株にも良好な成績を示している。臨床成績として我々は 80% 以上の効果を見ており、英国における広範な使用成績^{2,3)}にもほぼ同様の傾向が見られる。

病原由来黄色ブ菌の各種抗生剤に対する感受性の変動を我々は過去 10 年間にわたつて追求しているが、最近 3 年間には PC-G 耐性菌は減少する傾向がある。これは抗生剤使用量との関連もあつてか、他抗生剤のそれはなお上昇する傾向を示し、今後の推移が注目される。しかしなお PC-G 耐性ブ菌は臨床的にも重要な問題であつて特に外科領域においては侵襲の大きな手術後に発生したブ菌感染症の対策には非常に困難性を感ずることが屢々ある。すでに我々も検討を行なつた MPI-PC⁶⁾と同様に MCI-PC はこれら耐性ブ菌感染症の臨床に有力な武器として応用出来ると考えられる。

参考文献

- 1) E. T. KNUDSEN, D. M. BROWN & G. N. ROLINSON ; A new orally effective Penicillinase-stable penicillin-BRL. 1621. *Lancet* 2 : 632, 1962.
- 2) A Report From Six Hospitals ; Clinical and laboratory results with BRL. 1621. *Lancet* 2 : 634, 1962.
- 3) E. J. L. LOWBURY & R. W. S. MILLER ; Treatment of infected burns with BRL. 1621. *Lancet* 2 : 640, 1962.
- 4) J. T. SMITH, J. M. T. HAMILTON-MILLER & R. KNOX ; Isoxazolyl penicillins and Penicillinase. *Nature* 195 : 1300, 1962.
- 5) J. H. C. NAYLER, A. A. W. LONG, D. M. BROWN, P. ACRED, G. N. ROLINSON, F. R. BATCHELOR, SHIRLY STEVENS & R. SUTHERLAND ; Chemistry, toxicology, pharmacology and microbiology of a new acid-stable penicillin, resistant to Penicillinase. *Nature* 195 : 1264, 1962.
- 6) 石井良治, 他 ; Spiramycin の外科領域における臨床成績. *新薬と臨床* 11 : 22, S. 37.
- 7) 石井良治, 他 ; 新合成 ペニシリン MPI-PC の臨床使用及び実験成績. *Chemotherapy* 10 : 392, 1962.