

## Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin (Methocillin-S)

## の外科領域に於ける使用経験

柴田清人・由良二郎・田中幸男

大河内正敏・花井卓雅・今津市郎

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

(主任：柴田清人教授)

(昭和 38 年 7 月 29 日受付)

我々は一昨年以来、耐性菌症並びに新生児乳児の術後感染予防に合成ペニシリンである Dimethoxyphenyl-PC (DMP-PC), Methylphenylisoxazolyl-PC (MPI-PC) を使用して良好な成績を収めているが、今回は Penicillinase に安定且つ PC 耐性菌に活性があり且つ酸に対しても安定である新合成ペニシリンの Methylchlorophenylisoxazolyl-PC (MCI-PC) を各種外科的感染症に使用する機会を得たので臨床効果、血中濃度、乳汁中、創液中移行量、尿中排泄量並びに菌の感受性試験成績に就いて報告する。

## 1. 臨床使用成績

肺化膿症 1 例、膿胸 1 例、面疔 2 例、癰・癤・蜂窩織炎・膿瘍各 1 例、急性乳腺炎 1 例、急性淋巴節炎 2 例、術後感染創 1 例、感染性火傷 1 例など計 15 例に例用して、有効 12 例、無効 3 例即ち有効率 80% の臨床効果を得た。

症例 1 53 歳、♂、肺化膿症

1 年前より咳嗽と鉄錆色の悪臭ある多量の喀痰を喀出したが、PC, SM の投与にて一時軽快したが、時々症状

の増悪を来した。入院半月前より 39°C の体温上昇と共に咳嗽と悪臭ある鉄錆色の 200~300 cc の喀痰を喀出した。塗抹にて連鎖球菌、グラム陰性桿菌、ブドウ球菌、小球菌、真菌等を認めた。血沈 88~110, 肺活量 2,600, レ線像は右肺上野に空洞性陰影を認めた。Sig-mamycin 3g/日連続 8 日間投与と気管内注入に依り、喀痰量は少々減少したが、症状のそれ以上の好転は困難であった。そこで更に PC 120 万/日連続投与と MCI-PC 750 mg を毎日ネブライザーに依り 13 日間投与した所、喀痰量は 5~10 cc と著減し血沈値 5~30, 肺活量 3,200 となりレ線像にて陰影は殆んど消失し約 1 カ月後に軽快退院した。

症例 2 46 歳、♀、急性左頸下淋巴節炎

入院 10 日前より体温上昇と共に左頸下部に有痛性の小児拳拳大の腫張と白血球数増多 (13,000) を来した。MCI-PC 750 mg/日連続筋注に依り 2 日目に解熱、8 日目には示指頭大に縮少し、白血球数減少し、10 日目に切開手術を行なうことなく治癒退院した。

投与方法として内服、筋注、ネブライザー、湿布法が

表 1 Methocillin-S 臨床使用成績

年令	性	疾患名	起炎菌	感受性成績	投与方法	投与日数	投与量 (g)	効果	副作用	
1	53	♂	肺化膿症	黄色ブ菌	PC, SM, TC, EM 耐性	ネブライザー	13	8.5	有効	(-)
2	33	♂	膿胸	黄色ブ菌	PC, SM, TC, EM 耐性	胸腔内注入	3	1.5	有	(-)
3	50	♀	左頸下淋巴節炎	菌陰性		筋注	10	7.5	有	筋痛
4	4	♀	鼠径淋巴腺炎	菌陰性		筋注	4	1.5	有	(-)
5	21	♀	面疔	黄色ブ菌	PC, SM, TC 耐性	筋注	2	1.5	著	筋痛
6	31	♂	面疔	黄色ブ菌	PC, SM, TC 耐性	内服	3	3	無	(-)
7	31	♀	大腿部癰	黄色ブ菌	PC, TC, EM 耐性	内服	4	4	有	(-)
8	11月	♂	臀部癰	黄色ブ菌	PC, SM, TC, EM 耐性	筋注	2	0.4	有	筋痛
9	6.5	♀	下腿フレグモーネ	黄色ブ菌	PC, SM, TC 耐性	内服	4	4	有	(-)
10	23	♀	手掌部膿瘍	黄色ブ菌	PC, SM, TC 耐性	内服	2	2	有	(-)
11	15	♀	瘰癧			内服	4	3	著	(-)
12	27	♀	化膿性乳腺炎	黄色ブ菌	PC, SM, TC 耐性	内服	3	3	有	(-)
13	32	♀	腹壁感染肉芽創	黄色ブ菌	PC, TC 耐性	散布	3	0.7	有	(-)
14	9月	♀	背部感染性火傷	桿菌		湿布	3	2.2	無	(-)
15	34	♂	副鼻腔炎			内服	2	2	無	(-)

あり、投与量は成人で筋注時には1日3回計750 mg を、内服時には1日4回計1.0 g を使用した。

副作用 筋注例4例中3例に注射部位の疼痛硬結を訴えた。1例のPC-Allergyを有する患者に使用しても異常は認められなかつた。内服投与に於いては1例も認むべき副作用はなかつた。

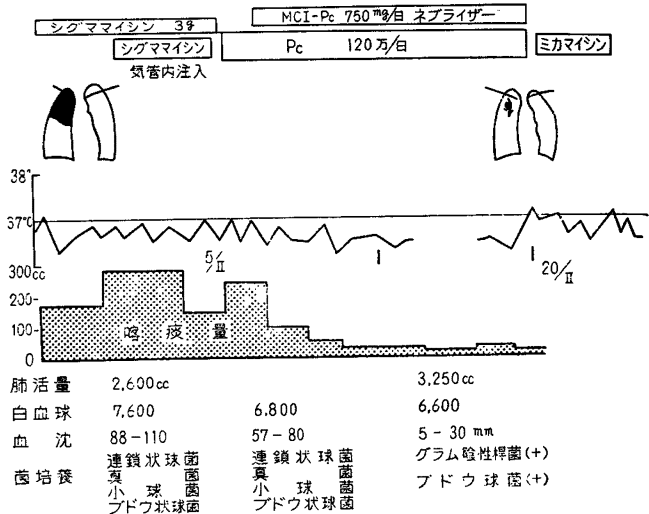
2. 血中濃度

MCI-PC 500 mg 内服時の血中濃度を枯草菌 (PCI 219 株) を用い帯培養法にて1, 3, 6 時間に測定した。3 症例の平均値は1 時間後に Peak があり、9.4 mcg/cc, 3 時間では4.5 mcg/cc であるが、6 時間後には0.1 mcg/cc と殆んど消失した。

尚2 症例について MPI-PC 500 mg 内服時の血中濃度を Cross over して測定した平均値は1 時間後に Peak があり7.6 mcg/cc, 3 時間では4.2 mcg/cc であるが6 時間後には消失した。MPI-PC,

表 2 肺 癰 疽, 53 歳, 8

53 才 8 ( 墨 )



MCI-PC 共に同様の曲線を取るが、MCI-PC のほうがやや高い値を得ている。

図 1 Methocillin-S 500 mg 内服時血中濃度

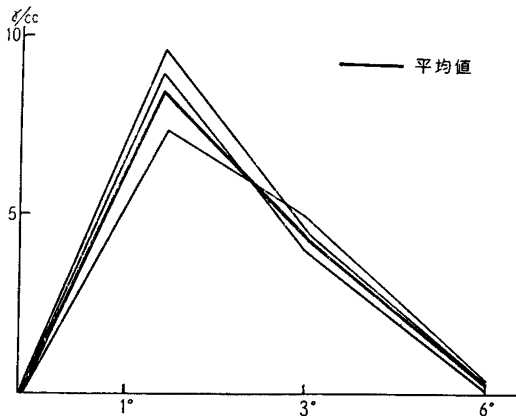


図 2 Methocillin-S, Staphcillin-V 300 mg

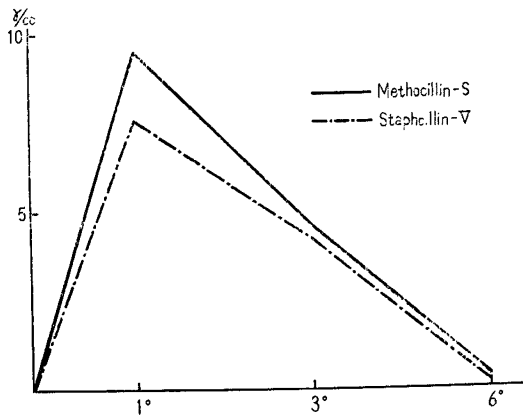


図 3 Methocillin-S 250 mg 筋注時血中濃度

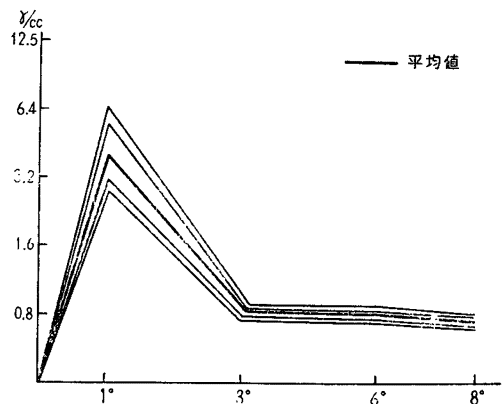


図 4 Methocillin-S 250 mg 連続投与時血中濃度

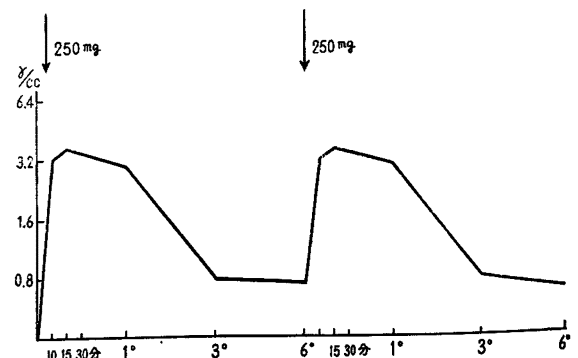


図 5 Methocillin-S 250 mg 筋注時乳汁中移行量

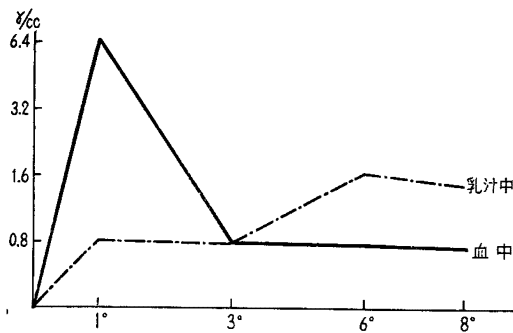
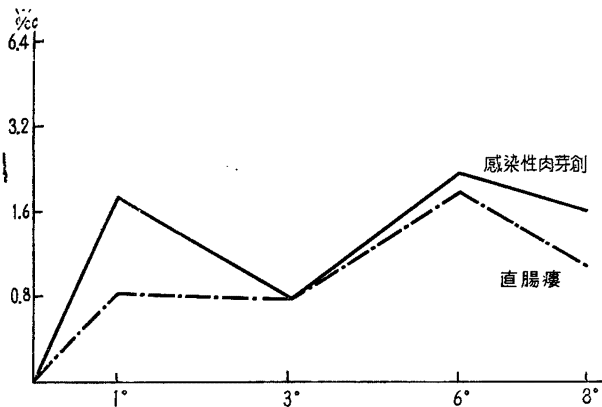


図 6 Methocillin-S 250 mg 筋注時の創液中移行量



MCI-PC 250 mg 筋注時に於ける 4 症例の平均値は 1 時間後に Peak があり 4.7 mcg/cc であるが、3 時間後には 0.8 mcg/cc、6~8 時間後には 0.6 mcg/cc と下降した。

又 2 症例について 10, 15, 30 分, 1, 3, 6 時間に測定した。その平均値は 10 分で 3.7 mcg/cc, 15 分で 3.8 mcg/cc, 30 分値は 3.7 mcg/cc, 1 時間で 2.8 mcg/cc と下降し、3 時間から 6 時間後には 0.6 mcg/cc と下降している。

連続投与時血中濃度：1 症例について 8 時間毎の MCI-PC 250 mg 筋注時に於いて血中濃度を測定した。15 分に Peak があり 3.8 mcg/cc, 30 分には 3.7 mcg/cc であるが、1 時間後には 2.7 mcg/cc と下降し、3~6 時間後には 0.6 mcg/cc と下降している。即ち連続投与時に於いても高い血中濃度の持続は得られなかつた。

3. 脳脊髄液中移行

MCI-PC 250 mg 筋注時 1 時間後の脳脊髄液中には移行は認められなかつた。

4. 乳汁中移行量

急性乳腺炎患者 1 例の MCI-PC 250 mg 筋注時に於

図 7 Methocillin-S 250 mg 筋注時の尿中排泄量

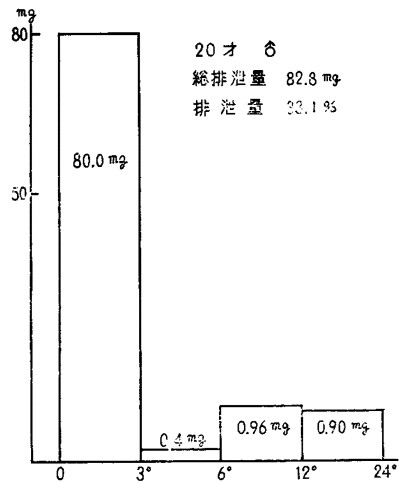
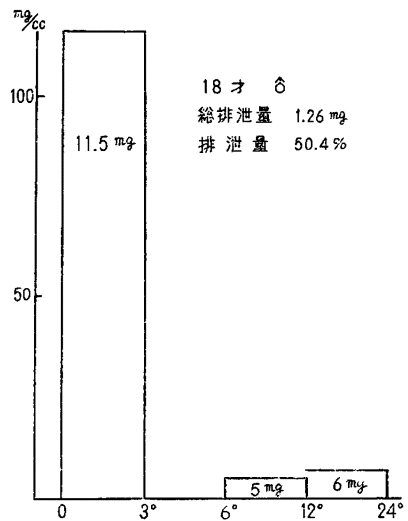


図 8 Methocillin-S 筋注時の尿中排泄量



ける乳汁中移行量を 1, 3, 6, 8 時間後に測定した。1 時間に 0.8 mcg/cc, 3 時間値は 0.8 mcg/cc で、6 時間後に Peak があり 1.6 mcg/cc, 8 時間後には 1.2 mcg/cc である。

5. 創液中移行量

MCI-PC 250 mg 筋注時に於いて帯培養法 (Paperdisk 法) にて 1, 3, 6, 8 時間後に測定した。左下肢感染性挫滅創の膿汁中移行は 1~3 時間で 1.0 mcg/cc, 6 時間後に Peak があり 2.0 mcg/cc で 8 時間後に 1.2 mcg/cc であつた。高位直腸瘻の分泌液では 1 時間から 3 時間に 0.8 mcg/cc であり 6 時間後に Peak があり、2.0 mcg/cc で 8 時間後には 1.0 mcg/cc である。

6. 尿中排泄量

MCI-PC 250 mg 筋注時に於ける 3, 6, 12, 24 時間

表 3 病原性細菌 116 株の全 PC 系製剤に対する重耐性 (昭和 37 年度)

	抗生物質名				株数	耐性率
4 剤耐性	PC-G	PE-PC	AB-PC	PP-PC	22	43%
3 剤耐性	PC-G	PE-PC	AB-PC		11	33%
	PC-G		AB-PC	PP-PC	3	
		PE-PC	AB-PC	PP-PC	3	
2 剤耐性	PC-G	PE-PC			2	11%
			AB-PC	PP-PC	4	
1 剤耐性	PC-G				4	9%
		PE-PC			1	
全 PC 系製剤に感受性					1	1%

後の尿中排泄量を測定した。24 時間尿以外の尿は蒸溜水にて 20 倍に稀釈した尿について測定した。高位直腸瘻患者に於いては 24 時間で 82.8 mg 即ち 33.1%, 左下肢感染性挫滅創患者に於いては 126 mg 即ち 50.4% の尿中排泄量を得た。2 症例共に 3 時間後に約その 90% が排泄されている。

#### 7. 病原性細菌に対する感受性検査成績

昭和 37 年度, 昭和 38 年度の外科的感染症分離葡萄球菌の全 PC 系製剤についての耐性獲得状態を見ると (PC-G  $\leq$  1.0 u/cc, PE-PC, MPI-PC, MCI-PC  $\leq$  1.0 mcg/cc, AB-PC  $\leq$  3.3 mcg/cc, PP-PC, DMP-PC  $\leq$  6.25 mcg/cc), 昭和 37 年度細菌 116 株について AB-PC に 91%, PC-G に 85%, PE-PC 83%, PP-PC に 6.2% の耐性率であり, 重耐性を見ると, 4 剤耐性株は 43%, 3 剤耐性 33%, 2 剤耐性 11%, 1 剤耐性 12% であり, 感受性株は 1% にすぎない。昭和 38 年 7 月までの 57 株については, PC-G, AB-PC に 78%, PE-PC に 60%, PP-PC に 52% の耐性率を示している。その重耐性を見ると 4 剤耐性株は 42%, 3 剤耐性, 2 剤耐性共に 21%, 1 剤耐性株は 9% で感受性株は 12% である。AB-PC は新合成ペニシリンであるが Penicillinase の作用を受けるので急速な耐性獲得を来たしたが, Penicillinase に対して抵抗性が強い DMP-PC, MPI-PC には耐性の度が著しく少ない。

MCI-PC に於いても昭和 37 年度 60 株, 昭和 38 年度 57 株計 117 株についての感受性は 0.16~0.32 mcg/cc にあり, 鋭い感受性を有し, 未だ 1 株も耐性株を認めていない。尚寺島株(401)の最小発育阻止濃度は 0.16

表 4 病原性細菌 57 株の全 PC 系製剤に対する重耐性 (昭和 38 年度)

	抗生物質名				株数	耐性率
4 剤耐性	PC-G	PE-PC	AB-PC	PP-PC	13	42%
3 剤耐性	PC-G	PE-PC	AB-PC		9	21%
	PC-G		AB-PC	PP-PC	2	
		PE-PC	AB-PC	PP-PC	1	
2 剤耐性	PC-G	PE-PC			1	15%
	PC-G		AB-PC		7	
	PC-G			PP-PC	1	
1 剤耐性	PC-G				4	9%
		AB-PC			1	
全 PC 系製剤に感受性					7	12%

mcg/cc である。

#### 結 語

1) MCI-PC を各種外科的感染症 15 例に使用して有効率 80% を得た。筋注例に於いて筋痛, 硬結を訴えた以外に認むべき副作用はなかつた。

2) MCI-PC 500 mg 内服時の血中濃度は 1~3 時間に於いて 9.4~4.6 mcg/cc であり, MPI-PC のそれより高い値を得た。MCI-PC 250 mg 筋注時の血中濃度は 1~3 時間に於いて 4.7~0.8 mcg/cc である。

3) MCI-PC 250 mg 筋注時の乳汁中, 創液中移行量は 1~6 時間に於いて 0.8~2.0 mcg/cc である。

4) 病原性細菌 117 株の感受性は 0.16~0.32 mcg/cc にあり全株に鋭い感受性を有している。

#### 参 考 文 献

- 1) KNOX, R.: A new penicillin (BRL 1241) active against penicillin-resistant staphylococci. Brit. Med. J. 690, Sept. 3, 1960.
- 2) JACKSON, F. L. *et al.*: Comparative in-vitro activities of five penicillins against penicillinase producing staphylococci. Lancet 1961-1 (7182) p. 850~851, Apr. 22, 1962.
- 3) 柴田清人, 他: 化学療法の動向, 現代医学, Vol. 10, No. 2, p. 14~23, 1963.
- 4) 柴田清人. 新合成ペニシリン Methylphenylisoxazolyl-PC について, Chemotherapy Vol. 11, No. 1, p. 36~37, 1963.
- 5) BRL 1621 (メトシリン S) 文献集.
- 6) Staphicillin 特集号, 医人, Vol. 10 別冊.
- 7) Vicillin, Synthepen P 文献集.