

産婦人科領域における Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin の応用

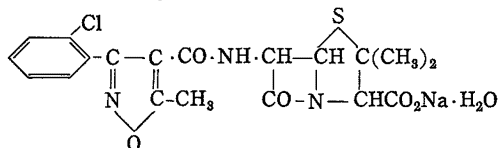
水野重光・松田静治・斎藤健次郎

森操七郎・黒川徹男

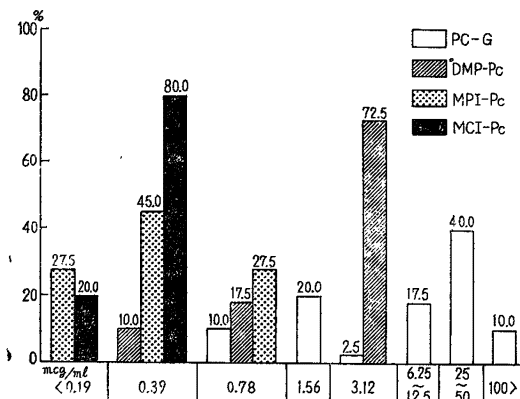
順天堂大学医学部産婦人科学教室

(昭和 38 年 8 月 5 日受付)

6-Aminopenicillanic acid を母体として PC の合成が開発されるにつれ、種々新しい合成 PC が登場しつつあるが、最近英国の Beecham 研究所で最も新たに合成された Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin (MCI-PC) は下記のような化学構造式を有し、各種のグラム陽性球菌、殊に耐性ブドウ球菌に強い抗菌力を有し、酸性溶液中で安定で、しかも高い血中濃度が得られると云われている。



吾々は本剤を産婦人科領域に臨床応用を試みたので、第 1 表 病原菌の合成 PC に対する感受性 (40 株)



第 2 表 PC-G 耐性菌の MCI-PC ほか合成 PC に対する感受性 (mcg/ml)

PC-G	株数	MCI-PC		MPI-PC			DMP-PC		
		<0.19	0.19-0.39	<0.19	0.39	0.78	0.78	1.56	3.12
100	4	1	3	1	1	2	1	3	
50	9	1	8	1	5	3	1	8	
25	7	1	6	2	5			7	
12.5	6		6	5	1			6	
6.25	1		1	1				1	
3.12	1		1	1				1	

第 3 表 経口投与後の血中濃度 (mcg/ml)

投与量	症例	時間			
		1	2	4	6
250 mg	No. 1	4.30	1.96	1.02	0.31
	No. 2	3.80	2.13	0.94	0
	(平均)	(4.05)	(2.04)	(0.98)	(0.15)
500 mg	No. 1	7.56	4.73	3.60	0.36
	No. 2	9.13	7.56	2.90	0.78
	(平均)	(8.34)	(6.14)	(3.25)	(0.57)

以下その成績について報告する。

1. 感受性試験

主として化膿巣より分離したコアグラゼ陽性のブドウ球菌 (ブ菌) 40 株 (新鮮臨床材料株) を用い、MCI-PC に対する感受性試験を Heart infusion 寒天平板を用いた倍数稀釈法で行ない、最小阻止濃度 (MIC) を測定した。さらに同時に PC-G, Dimethoxyphenyl PC (DMP-PC), Methylphenyl isoxazolyl PC (MPI-PC) に対する感受性試験をも併せ行ない、本剤との比較を試みた。

成績は第 1 表に示すように、各種病巣由来病原菌に対する本剤の感受性態度が最も優れており、全株が MIC 0.39 mcg/ml 以下であつた。即ち 0.39 mcg/ml で発育阻止するものが 80% で残りは MIC < 0.19 mcg/ml 以下である。従つて PC-G の高度耐性株にはすべて高い感受性を示すことが判る (第 2 表参照)。

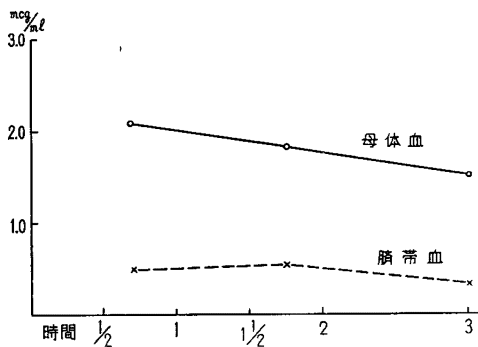
2. 血中濃度

健康成人 4 例について早朝空腹時に MCI-PC を 250 mg 1 回投与 (2 例) および 500 mg 1 回投与 (2 例) を熟れも経口投与し、1, 2, 4, 6 時間後に採血し、FDA 209 P 株を検定菌とした重層法により血中濃度を測定した。成績は第 3 表に示すように、1 時間後に peak に達し、250 mg 投与では平均 4.05 mcg/ml、500 mg 投与では平均 8.34 mcg/ml であり、以後各群とも減少し、6 時間後は 0.15~0.57 mcg/ml の濃度が認められた。なお

1例において MPI-PC との間に cross over study を行なったが、本剤が稍高い値ではあるが略々平行した濃度曲線が得られている。

なお本剤の臍帯血中への移行を観察するため正常分娩(39~41 週) 3 例に対し分娩の進行を観察しながら本剤 250 mg を 1 回経口投与し、胎児娩出直後同時に臍帯血と母体血を採取し濃度を測定した。投与後 40 分~3 時間における母体血と臍帯血中濃度を比較すると、臍帯血中には孰れも母体血の 1/3~1/4 の濃度に証明されてお

第 4 表 MCI-PC 経口投与後の母体血、臍帯血中濃度の比較 (250 mg 投与)



り、また時間の経過とともに母体血と同じく漸次減少する傾向がみられた (第 4 表参照)。

3. 臨床実験

MCI-PC を産褥乳腺炎、尿路感染症、骨盤内感染症等 12 例に使用した。本剤には経口剤と筋注剤があるが、吾々重症例を経験せず、主として経口剤を使用し、1 例には筋注を用い、乳腺膿瘍に対しては筋注剤の局所注入を行なった。1 日投与量は両製剤とも 1.0 g (500 mg 宛 4 回)、1.5 g (250 mg 宛 6 回)、2.0 g (500 mg 宛 4 回) である。臨床成績は第 5 および第 6 表に示した通りである。先づ産褥乳腺炎 5 例に使用した結果は有効 3 例で、膿瘍を形成した 2 例は無効であった。即ち症例 1 は発熱、乳房痛、右乳房の鶯卵大腫脹、硬結があり、極少量の濃汁を吸引 (起因菌はコアグラエゼ陽性 *Staphylococcus aureus*)、本剤による治療により 4 日後には局所々見が軽快した。

症例 4, 5 は発熱、乳房の腫脹、発赤、疼痛を有する産褥乳腺炎 (非膿瘍形成) であつたが、3 日以内に治癒している。無効例としては症例 2 は右乳房の腫脹、発赤硬結並びに発熱のある化膿性産褥乳腺炎で本剤 1 日 2.0 g 4 日服用と穿刺排膿を併用したが、治療効果なく切開に至つたものである。起因菌はコアグラエゼ陽性の *Staphylococcus aureus* で PC (50 u/ml)、TC (100 mcg/ml) 耐性で本剤には MIC 0.39 mcg/ml を示し感受性であつ

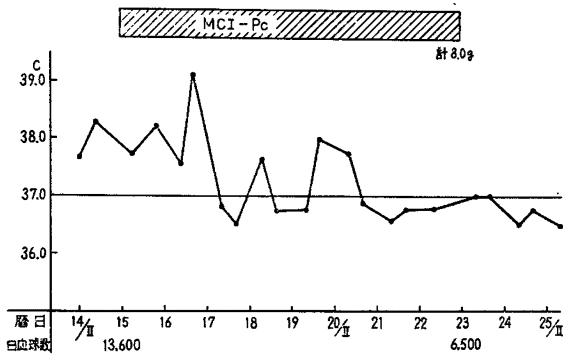
第 5 表 MCI-PC の使用成績 (その 1)

症例	氏名	年齢	病名	起 因 菌	投 与 方 法			効果	副作用	MIC (mcg/ml)	備 考 (耐性型)
					1 日量 (g)	日数	総量 (g)				
1	T. Y.	28	産褥乳腺炎	<i>Staph. aureus</i>	1.5	5	7.5	+	-	<0.19	PC, SM, TC
2	S. H.	24	"	<i>Staph. aureus</i>	2.0	4	8.0	-	-	0.39	穿 刺 併 用 PC, TC
3	M. T.	26	"	<i>Staph. aureus</i>	250 mg (局注)	2	0.5	-	-	0.39	穿 刺 併 用 PC, SM, TC
4	M. O.	23	"		1.5	2	3.0	+	-		
5	M. K.	24	"		1.5	3	4.5	+	-		
6	Y. Y.	28	外陰部瘻		1.0	4	4.0	+	-		
7	K. K.	30	会陰部膿瘍	<i>Staph. epidermidis</i>	1.0	3	3.0	+	-	<0.19	PC, TC

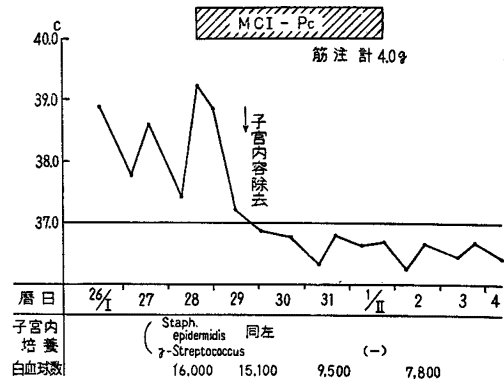
第 6 表 MCI-PC の使用成績 (その 2)

症例	氏名	年齢	病名	起 因 菌	投 与 方 法			効果	副作用	MIC (mcg/ml)	備 考 (耐性型)
					1 日量 (g)	日数	総量 (g)				
8	H. T.	21	子宮附属器炎		1.0	8	8.0	+	-		
9	E. U.	36	感染流産	<i>Staph. epidermidis</i> <i>γ-Streptococcus</i>	1.0 (筋注)	4	4.0	+	-	0.39	PC, TC
10	H. E.	25	吸引分娩用手剥離後感染予防		1.0	2	2.0	+	-		
11	K. I.	58	膀胱炎	<i>Staph. epidermidis</i>	1.0	5	5.0	+	心窩部痛	0.39	サルファ剤で無効
12	S. Y.	29	"	<i>Staph. epidermidis</i>	1.0	4	4.0	+	-	0.39	

第7表 症例 H.T. 21 才, 子宮附属器炎



第8表 症例 E.U. 36 才, 感染流産



たが、膿瘍化傾向が大なるため無効に終わったものである。症例3も同じく左側の化膿性産褥乳腺炎であり、某医によりPC注射を受けていたが無効で当科に来院した。そこで鶯卵大の硬結に対し穿刺排膿後筋注用250mgを3ccの生理的食塩水に溶解して局所注入を行なった。この方法を3日間実施したが、本症例も前例と同じく、膿瘍大なるため遂に切開を要した。膿瘍より分離した *Staphylococcus aureus* (コアグララーゼ陽性) はPC (50 u/ml), SM (25 mcg/ml), TC (100 mcg/ml) に耐性で本剤には0.39 mcg/mlの感受性株であった。その他症例6, 7の外陰部癰, 会陰部膿瘍では3~4日の投与で有効であった。このうち会陰膿瘍例では分娩後2日目に切開創化膿し、発熱38°C, 疼痛, 排膿および周囲の浮腫状がみられたが2日後下熱並びに排膿の減少をみた。

次に子宮附属器炎, 子宮内感染等骨盤内感染症 (症例8, 9) では4~8日の使用で有効であり, *Staphylococcus epidermidis* を起因菌とする膀胱炎 (症例11, 12) 2例も4~5日以内に尿中菌消失し治癒しているが, 馴れも耐性菌を起因としたものではなかったのである。

このうち主なる症例について以下略述する。

症例8 H.T. 21才, 左子宮附属器炎。

発熱とかなり激しい下腹痛を訴えて来院。左子宮附属器に抵抗と強い圧痛があり, 白血球増多を認む。本剤1日1.0gで治療を開始した。3日後には漸次下熱の傾向を示し, 6日後には完全に下熱, 8日後局所々見 (附属器) は殆んど消失した (第7表参照)。

症例9 E.U. 36才, 感染流産。

妊娠5カ月で悪寒を伴う発熱と出血, 下腹痛を訴えて入院。子宮体部の圧痛があり, 最終月経に比し子宮が内診上小さく, 子宮内感染, 即ち感染流産 (子宮内胎児死亡) と診断した。子宮内培養で *Staphylococcus epidermidis* と γ -*Streptococcus* を検出した (前者の菌は

PC, TCに耐性であったが, 本剤にはMIC 0.39 mcg/mlの感受性を示した)。直ちに1日1.0gの筋注 (250mg 4回) による治療を開始, 翌日下熱したところで子宮内容除去術を行なった。Missed abortionの型をとり子宮内容物は多少腐敗臭を呈した。なお術後の発熱もなく爾後の感染を予防し得, 4日後の培養は陰性であった (第8表参照)。

4. 治療成績の総括と副作用

以上の成績を総括すると, 12例中10例 (83.3%) が有効であった。検出菌の感受性と治療効果との関係を検べた7例では5例において一致が認められたが, 上述の産褥乳腺炎2例では起因菌が本剤感受性菌であるに拘らず, 膿瘍化が大なるため無効に終わった。

副作用としては12例中内服を行なった1例に服用後心窩部痛, 不快感を訴えたものがあるほか, 筋注, 経口とも特記すべき副作用を認めていない。

むすび

新合成PCであるMethyl chlorophenyl isoxazolyl penicillinについて基礎的検出とともに臨床応用を行ない, 次の結果を得た。

1) 最近分離した病原菌に対するMCI-PCの最小阻止濃度を測定し, 他の合成PCと比較した結果, 本剤が耐性菌に特に優れた抗菌力を有することを立証した。

2) 血中濃度は内服後Peakは1時間後にみられ, 臍帯血への移行も証明できた。

3) 吾領域の感染症12例に対し主として経口投与を行ない (一部は筋注), 10例に有効の結果を得た。副作用としては特記するものを認めていない。

(本論文の要旨は第11回日本化学療法学会総会で発表した。)

文献 略