

小児期のブドウ球菌感染症とメチール・クロロフェニール・
イソキサゾリルペニシリン (MCI-PC)

助教授 吉 岡 一

板垣道夫・田坂芳郎・田中洋子・西村雅子

北海道大学医学部小児科学教室

(主任：山田尚達教授)

(昭和 39 年 10 月 6 日受付)

一般にブドウ球菌感染症から分離されたブ菌はペニシリン G (PC-G) には耐性が強く、従つてブ菌感染症にたいして PC-G はほとんど期待をもつことができない。

しかし、各種の合成ペニシリンのうちペニシリナーゼ抵抗性のジメトキシフェニル (DMP) ペニシリンの出現は、いわゆる耐性ブ菌をほとんどみない点で画期的であつた。この DMP-PC の欠点である、酸にたいする不安定性、耐性ブ菌以外の菌にたいする抗菌性に改良を加え、また経口投与可能なメチル フェニル・イソキサゾリル (MPI) ペニシリンが開発されたが、続いて登場した MCI-PC は MPI-PC とほぼ同様の性状を有する製剤であり、耐酸性、血中濃度などで前者よりすぐれていることが報告されている¹⁾。

今回、本剤の病巣由来ブ菌にたいする抗菌性、血中濃度、臨床投与などについて経験する機会をえたので以下報告したい。

I. 病巣ブ菌にたいする抗菌性

私達が種々の小児ブドウ球菌感染症から分離したブ菌 94 株について各種のペニシリンの最低発育阻止濃度をしらべた結果は第 1 表、第 1 図に示すごとくであつて、MCI-PC の平均値は 0.75 mcg/ml で MPI-PC のそれとほぼ等しく、またともに高濃度を示すものではなく、現状では耐性菌は見出されぬものようであつた。MPI-PC とはほぼ同様の感受性を示した (第 2 表)。なお 209 P 株にたいする各種ペニシリンの最少阻止濃度は第 3 表のようであつた²⁾。

II. 血中濃度

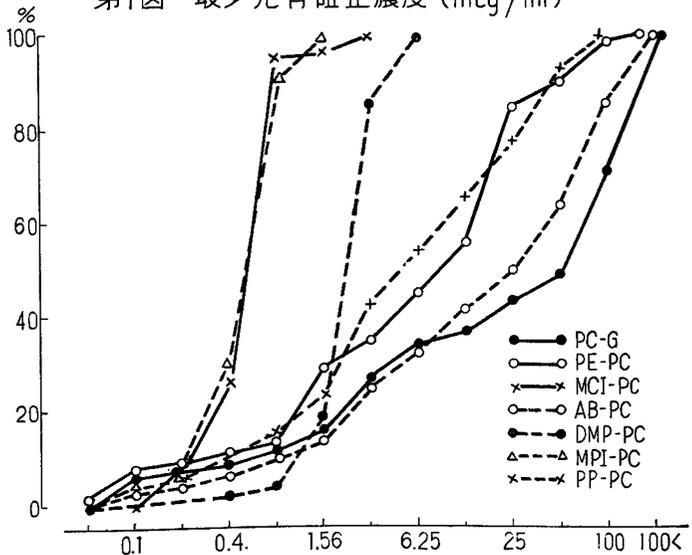
血中濃度測定方法は、藤井氏の毛細管内重層法によつたが³⁾、指示菌は 209 P を用いた。ガラス管は内径 2 mm、長さ 10 cm のものである。

ブレインハートインフュージョンブ羅斯で 18 時間培養した 209 P 株を、あらかじめ 45°C ほどに溶かしたハートインフュージョン

第 1 表 病原株ブドウ球菌の各種ペニシリンに対する感受性

濃度 (mcg/ml)	PC-G	PE-PC	PP-PC	DMP-PC	AB-PC	MPI-PC	MCI-PC
600	1						
400	9				2		
200	19	1			12		
100	22	9	7		20		
50	5	5	14		13		
25	7	29	11		8		
12.5	3	11	11		7		
6.25	7	10	11	14	7		
3.12	12	6	17	67	12		3
1.56	3	17	10	15	3	8	2
0.78	4	1	6	2	2	57	64
0.39	1	3	0	1	3	22	17
0.19	1	2	7		3	5	7
0.09	6	5			2	2	1
0.045		1		1			
株数合計	100	100	100	94	94	94	94
感受性平均	90.0	20.8	20.2	3.22	66.7	0.71	0.75

第 1 図 最少発育阻止濃度 (mcg/ml)



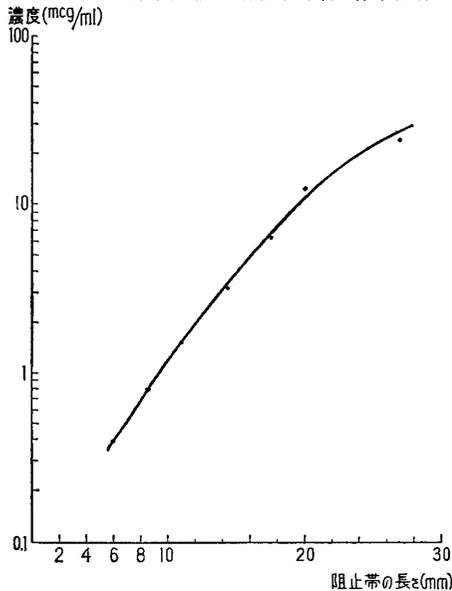
第2表 MPI-PC と CPM-PC との間の感受性の関係 (数字は株数)
 $r=0.47, F_s=26.7, F_{1^{96}}(0.01) \div 6.9$

MPI-PC (mcg/ml)	MCI-PC (mcg/ml)						
	0.045	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12
3.12							2
1.56				2	5	2	1
0.78				5	54		
0.39			5	7	9		
0.19			1	3	1		
0.09		1	1				
0.045							

第3表 209P 株の各種ペニシリンにたいする感受性

	PC-G	PE-PC	PP-PC	DMP-PC	AB-PC	MPI-PC	MCI-PC
mcg/ml	0.045	0.09	0.09	0.78	0.09	0.19	0.19

第2図 MCI-PCの濃度と阻止帯の長さの標準曲線



寒天 50 ml に 1 ml の割りで加え、手早く前記のガラス管に 6 cm ほどの高さまで吸い上げて固まらせる。その上に静かに被検血清を 3 cm ほどの高さに重層し、上下端をセメダインで封じ、1 夜氷室に放置してのち、18 時間培養、菌の発育阻止帯の長さを測定する。判定の見にくい時は、黒い紙をバックとして蛍光灯の前で行なうとよい。MCI-PC にかんする標準グラフは第 2 図のようであった。

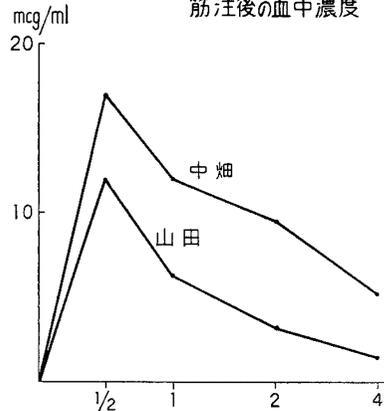
実際の測定は 2 例の乳児 (生後 11 カ月, 1 1/2 カ月) に 250 mg 1 回筋注し、その血中濃度推移をしらべた。

その結果は、第 4 表、第 3 図に示すようで、最高濃度は注射後 30 分目、その値はそれぞれ 12.0 および 17.0

第4表 MCI-PC 250 mg 筋注後の血中濃度の推移

	月令	30分	1時間	2時間	4時間
山田	11	12.0	6.2	3.2	1.5
中畑	1 1/2	17.0	12.0	9.5	5.2

第3図 MCI-PC 250 mg 筋注後の血中濃度



mcg/ml であった。ブドウ球菌にたいする平均最小発育阻止濃度は 0.75 mcg/ml であったから、理論的には充分な濃度であると考えられた。なお、血中濃度の推移をみると、11 カ月では成人同様速やかであったが、1 1/2 月児では低下の速度が遅延していた。これは体重当たりの量が多いとともに、幼若児で抗生物質のクリアランスが低くなるという一般的傾向を示すように思われた。

III. 臨床例

概略については第 5 表に示したとおりである。

症例 1 は生後 28 日目の男児、咳嗽と高熱をもつて発病。胸部レ線像で右胸廓のびまん性陰影をみとめたため穿刺を行ない、濃厚な膿汁を得た。培養、鏡検で、ファージ型 71 の黄色ブ菌を純培養のように認む。ただちに入院せしめ、1 日 MCI-PC 250 mg 4 回筋注し 14 日後にはレ線上肺嚢胞症を残したが、肺炎、膿胸は全治したものと考えられた。

症例 2 は生後 12 日の男児。産院内感染と思われる。上顎骨髄炎で発病、顔面の強い腫張あり、口蓋部から膿汁の排泄があつた。菌は 80:81/KS 6 のファージパターンをもつ黄色株であつた。MCI-PC 250 mg 1 日 3 回筋注による治療を開始した。胸部レ線像では、小指頭大のきわめてうすい陰影が散在性にみられた。治療開始後、一般状態は好転し、顔面の腫張も減少したが、第 4 日目突然両側性気胸を起し、各種救急治療の甲斐なく、鬼籍に入った。剖検所見では、肺にかんしてのみいと、両側肺表面にはそれぞれ 10~20 個ほどの膿瘍があり、そのうちいずれかが壊死穿孔したものであつた。膿胸は存在しなかつた。組織的には、膿瘍壁に線維組織がみとめ

第5表 臨床例の概括

症例番号	病歴番号	性別	日月年令	病名	ブ菌の生物学的性状				治療	転帰	効果判定	備考
					ファージ型	抗生物質感受性						
1	HH 38-358	♂	28日	ブ菌性肺炎 および 膿胸	71	PC-G 0.2 TC 0.2 EM 0.2	SM 1.6 CP 3.1 MCI 0.2	MCI-PC 1日 250mg×3 日間筋注	全治	著効	肺嚢胞症を残して治癒	
2	HH 38-407	♂	12日	上顎骨髄炎、ブ 菌性肺炎→続発 性気胸	80/81/ KS6	PC-G 6.2 TC 0.4 EM 0.2	SM 3.1 CP 3.1 MCI 0.2	MCI-PC 1日 250mg×4 日間筋注	死亡	有効	北大歯学部第一 病理にて剖検、 結果は本文参照	
3	HA 38-3172	♂	4月	ブ菌性肺炎 および 膿胸	58/80/81	PC-G 400 TC 200 EM 0.2	SM 0.8 CP 3.1 MCI 0.4	CP 250mg 筋注 15日続行→ MCI-PC 250mg ×4 7日間筋注	全治	著効	CPのみでは全 身状態は改善さ れたが菌陰性化 せず、MCI-PC とかわる	
4	TH 39-976	♀	5月	ブ菌性肺炎およ び続発性膿胸	不明	Staph. aureus は検出 されているが、生物学 的性状は調べられない		アルビオンT 1日 300mg と MCI-PC 250mg ×2 筋注併用	全治	有効	アルビオンT使 用中気胸併発しそ の後MCI-PC併用 使用期間は14日 間。併用のため効果 は判定しにくい	
5	HH 38-414	♀	2年	肺炎	53/77	PC-G — TC — EM 卍	SM + CP 卍 MCI 卍	MCI-PC 250mg ×3 筋注 2日 の内服 5日	全治	有効	咽頭培養で Staph. aureus 双球菌を検出す	
6	HH 38-374	♀	1 1/2年	肺炎	N. T.	PC-G 100 TC >100 EM >100	SM 1.6 CP 50 MCI 0.4	MCI-PC 250mg ×3 筋注 5日	軽快	有効	咽頭培養で Staph. aureus とカタール性球 菌を検出	
7	HH 39-117	♂	13日	敗血症 上肢骨髄炎	不明	EM 卍 PC-G — TC — AT 卍	CM 卍 SM — MCI 卍 L 卍	MCI-PC 125mg ×6 筋注10日間	軽快	著効	流血中より Staph. aureus を証明。ファ ージ型不検	
8	HA 38-3198	♀	30日	フルンクローシ ス化膿性結膜炎 瘻	N. T.	PC-G 100 TC 25 EM 3.1	SM 6.2 CP 6.2 MCI 0.4	MCI-PC 250mg ×3 筋注 4日間	全治	著効	放置すれば上顎 骨髄炎の可能性 が見えられた	
9	HAS 38-5	♂	5年	膿瘍疹	80/81	PC-G 100 TC >100 EM 0.2	SM 1.6 CP 6.2 MCI 0.8	MCI-PC 250mg ×4 内服 5日	全治	著効		
10	HH 39-117	♂	4年	膿瘍疹 扁桃炎	80/81	PC-G 400 TC 3.1 EM 0.2	SM 1.6 CP 3.1 MCI 0.8	MCI-PC 250mg ×3 内服 7日	全治	著効		
11	HA 38-3511	♀	5年	腺窩性扁桃炎	80/81	PC-G + TC — EM 卍	SM + CP 卍 MCI 卍	MCI-PC 250mg ×4 内服 4日	全治	著効	高熱2日持続。 咽頭 swab より の検出のため起 炎菌確実ならず	
12	HA 38-1907	♀	2年	カタール性扁桃 炎	N. T.	PC-G + TC — EM 卍	SM 卍 CP 卍 MCI 卍	MCI-PC 250mg ×4 内服 3日	全治	有効	咽頭培養 Staph. aureus のほか双球菌、 グラム陽性桿菌	

られ、単球細胞の浸潤がむしろ多く、治癒機転に入りつつあると考えられた。

症例3および4はブ菌性肺炎に膿胸を伴ったもので、特に変わったこともなく治癒している。症例4においては、気胸を併発し、減圧ドレインにより吸引を行なっている。

症例5および6は、臨床所見は肺炎であつて、咽頭より、優勢にブ菌を証明したが、これらを病原菌とする決め手はなかつた。いずれも有効と思われた。

症例7は敗血症と骨髄炎、症例8は化膿性結膜炎、フルンクロスおよび癩痘で、いずれも幼若乳児、産院感染によるものと思われた。治療は筋注により、著効をおさめた。

症例9は膿痂疹、内服で著効、10, 11, 12は扁桃炎である。扁桃炎の場合Swabからブ菌が検出されてもただちに病原菌とはいへぬわけで、ウイルス性のもの、他の細菌によるものなどいろいろの可能性があるが、いずれも有効ないし著効と思われた。

全例を通じて副作用は認められなかつた。

IV. 考 按

病巣ブ菌のMCI-PCに対する感受性は0.78 mcg/mlより0.19 mcg/mlの間に集中しており、このたびの検査では耐性菌と思われるものはなかつた。また、MCI-PC感受性とは相関すると思われた(第2表)。

耐性獲得試験ではPC-Gにくらべると遅くかつ低い⁴⁾、連鎖球菌、肺炎双球菌などにくらべると速やかで、初代0.15 mcg/mlであつたものが、10代目には5 mcg/mlに達したという⁵⁾。臨床的にどのような傾向をとるかは将来の問題であろう。

血中濃度については、藤井らは内服で健康学童について1回25 mg/kg投与では、最高は1時間目で、5.40~1.10 mcg/mlのrangeを示し、4時間目には1.0 mcg/ml以下に下つてしまうという。また筋注では25 mg/kgで生後1ヵ月3.37 kgの乳児で30分後14.5 mcg/ml、1 1/2年11.28 kgの幼児で7.6 mcg/mlであつたという⁶⁾。私共の実験でもほぼ同様の値を示したが、生後1ヵ月のものでは減衰が遅く、他の抗生物質についてもいわれることであるが、年齢がきわめて幼若である場合はクリアランスが小さいと思われ、投与量の決定にあつては、注意を要するものと思われる。

それ以外の場合は血中濃度下降が早いから、重症であれば、比較的短間隔の筋注を要するであろう。

使用量は以上のデータから1日量として、学童30 mg/kg、乳幼児で50 mg/kgくらいを4回投与することで充分な効果が期待できるが、重症では100 mg/kgまたはそれ以上を必要とするものもあろう。

いずれにしても、現在においては、小児のブ菌感染症

においては、極めて有用な抗生物質であり、first choiceの薬剤の1つであることは疑いないが、治療に先立ちその診断が細菌学的に確定できることが理想であろう。

副作用については、多くの人は特記すべきものを認めないといっているが、注射のさいはアレルギー反応に注意しなければならないと思われる。

第2症例の剖検所見は興味ある結果を提供した。すなわち肺膿瘍そのものは治癒におもむき乍ら、気胸によつて死亡したことが確認されたからである。MCI-PCの投与と気胸発生の関係は勿論不詳であるが、ブ菌性肺炎のうち多数例に気胸を合併するところを見れば、本例も偶発的なものと考えたい。転帰が死亡であるのに有効と判定した理由は、以上の病理所見を考へてのことである。

V. 結 論

1. MCI-PCは病原ブドウ球菌にたいして極めてすぐれた抗菌性を示す。

2. 乳児では250 mgの注射で10 mcg/ml以上の血中濃度がえられるが、4時間目には1~3 mcg/ml程度に下がる。幼若乳児では下降がおくれる傾向にあり、投与量の決定にさいして注意を要する。

3. 臨床的には、起炎菌の検出を確実にこなうことが大切である。ブ菌による感染症であればきわめて高い有効率を得ることができる。勿論、一般的にPC-Gの適用疾患に使用してそれなりのすぐれた効果を期待できる。

使用したMCI-PCは明治製薬株式会社から提供されたMethocillin Sおよび試験用純末である。感謝の意を表す。また、症例について協力をおしまれなかつた斗南病院 河原崎調講師、及川清博士、また南部春生博士ほか、北大病院小児科医員各位、同 矢野りつ看護長ほか看護婦各位にもあわせて満腔の謝意を表す。

文 献

- 1) 中沢 進, ほか: MCI-PCの小児科領域における臨床的検討. *Chemotherapy* 12 (Suppl.): 57, 1964.
- 2) 吉岡 一, ほか: 小児のブドウ球菌感染症から分離したブドウ球菌の各種ペニシリンに対する感受性とそのフェージ型について. *J. Antibiotics, Ser. B* 16(6): 378, 1963; 小児のブドウ球菌感染症から分離されたブ菌の抗生物質感受性とフェージ型. *臨床小児医学* 12(4) 掲載予定.
- 3) R. FUJII, *et al.*: Micromethod for determination of concentration of antibiotics in serum for application in clinical pediatrics. *Pediatrics* 28: 662, 1961.
- 4) 青山進午, ほか: MCI-PCに関する実験的研究. *Chemotherapy* 12 (Suppl.): 28, 1964.
- 5) 塩田憲三, ほか: MCI-PCに関する基礎的並びに臨床的研究. *Chemotherapy* 12 (Suppl.): 24, 1964.
- 6) 藤井良知, ほか: 小児科領域におけるMCI-PCの臨床的検討. *Chemotherapy* 12 (Suppl.): 50, 1964.