

MPI-PC と MDI-PC を Cross over test した成績からみると、両剤はほぼ等しいか、或いは MDI-PC がややすぐれている程度の血中濃度と考えられる。

3. 臨床試用成績：分離株が良好な感受性を示した頸管淋疾・外陰フルンケル、及び薬剤の局所濃度が高いと推定される下部尿路感染に対しては、1回 250 mg ずつ1日4回投与した。産褥乳腺炎・骨盤腹膜炎などに対しては、1回 250 mg ずつ1日 1,000 mg 投与した。これら 19 例中 14 例、73.7% に有効だった。

副作用としては、食思不振・軟便の1例以外には、全く経験していない。

(119) 尿路感染症、特に非淋菌性尿道炎に対する Dicloxacillin の応用

石 神 襄 次・福 田 泰 久
神戸大学医学部泌尿器科学教室
原 信 二・谷 村 実 一
大阪医科大学泌尿器科学教室

Isloxazoly 系 PC に属し、酸及びペニシリナーゼに安定だとされている Dicloxacillin について種々の検索を行なった。即ち、

1. Dicloxacillin 内服投与時の血中濃度
2. 尿路感染症、特に非淋菌性尿道炎の患者より分離したブ球菌の Dicloxacillin に対する感受性、併せて MPI-PC、AB-PC の感受性との比較
3. 尿路感染症特に非淋菌性尿道炎に使用し、その効果について

1. 血中濃度

健康成人に本剤 250 mg 経口投与し、投与後 30 分、1, 2, 3, 6 時間の血中濃度を鳥居・川上氏重層法で測定し、最高血中濃度は1時間後で 2.7 mcg/ml、その後漸次減少し、6時間後でも僅か認められた。

2. 感 受 性

被検菌は尿路感染症より分離したコアグラエゼ陽性ブ球菌 30 株を使用し、寒天平板稀釈法で最小発育阻止濃度を測定した。AB-PC は 100~0.78 mcg/ml の部分に、MPI-PC は 100 mcg/ml と 6.25~0.39 mcg/ml の部分に分布し、Dicloxacillin は 100 mcg/ml の部分に1つのピークと 3.12~0.39 mcg/ml の部分にピークを認めた。

3. 臨 床 成 績

対象はブ球菌による非淋菌性尿道炎 16 例、急性淋菌性尿道炎 5 例、急性膀胱炎 4 例、出血性精囊腺炎 2 例で、1日 500~1,000 mg を 3~4 回分服、4~14 日投

与した。

効果判定基準は、著効：自覚症状及び尿中菌又は分泌物中の菌の消失したもの、有効：自覚症状又は尿中菌か分泌物中菌のいずれかの消失を認めたもの、無効：いずれも認められなかったもの、とした。

27 例の尿路感染症に使用し、著効 17 例、有効 8 例、無効 2 例、有効率 87.5% の結果をえた。又投与量についても、0.5 g~1.0 g 10 日以内投与にて、著効例、有効例共に反応を呈している。

副作用に関しては、特記すべきものは認められなかった。

(120) 皮膚科領域における Dicloxacillin の使用成績

立 花 和 典
倉敷中央病院
太藤重夫・山田瑞穂・武田敏夫
京大皮膚科

Dicloxacillin (Methyl-dichlorophenyl-isoxazolyf Penicillin) を皮膚科領域において使用したのでその成績を報告する。データは京都大学皮膚科及び倉敷中央病院皮膚科におけるものである。

葡萄菌感受性：葡萄菌 53 株の Dicloxacillin による MIC は 0.05 mcg/ml 2 株、0.1 mcg/ml 8 株、0.5 mcg/ml 39 株、1 mcg/ml 2 株、100 mcg/ml 以上 2 株であつた。同時に比較測定した MPI-PC による MIC、即ち 0.05 mcg/ml 1 株、0.5 mcg/ml 39 株、1 mcg/ml 10 株、10 mcg/ml 1 株、100 mcg/ml 以上 2 株より明らかに優つていた。又 PC-G による MIC は 0.05 u/ml 4 株、0.1 u/ml 5 株、0.5 u/ml 6 株、1 u/ml 7 株、5 u/ml 14 株、10 u/ml 5 株、50 u/ml 1 株、100 u/ml 5 株、100 u/ml 以上 6 株であつた。

緑膿菌感受性：緑膿菌 8 株について MIC を測定しようと試みたが、1,000 mcg/ml の濃度でも全株とも全くその発育を阻止されなかつた。

臨床使用成績：瘡 16 例をはじめ 35 例に使用した。Dicloxacillin 1 日 0.5 g 使用群と 1 g 使用群に分けて述べる。1日 0.5 g 使用症例は瘡 11 例、2 次感染症 7 例、癰疽 2 例、癌腫症、癰、乳腺炎、リンパ腺炎、化膿性汗腺炎の夫々 1 例、合計 25 例であり、著効 3 例 (12%)、有効 15 例 (60%)、稀々有効 2 例 (8%)、無効 5 例 (20%) の成績であつた。1日 1 g 使用症例は瘡 5 例、蜂窩織炎 2 例、癰疽、毛嚢炎の夫々 1 例、合計 9 例であり、著効 2 例 (22%)、有効 5 例 (55%)、やや有効 1 例 (11%)、無効 1 例 (11%) の成績であつた。尚 2 期

梅毒 1 例に 1 日 1.5 g 11 日間使用しやや有効であった。やや有効とした根拠は HERIX-HEIMER 現象のみられたこと、口峡炎と皮疹が徐々に改善されたことによる。12 日以後は他剤に切替えた。

以上、Dicloxacillin を 35 例に使用し著効 5 例 (14%)、有効 20 例 (57%)、やや有効 4 例 (12%)、無効 6 例 (17%) の優れた成績を得た。

副作用は認めなかった。

(121) Dichlorophenyl-methyl-isoxazolyl-Penicillin (Dicloxacillin) の眼科的応用

三国政吉・周田茂雄・大石正夫
林日出人・今井正雄

新潟大学眼科教室

1. 抗 菌 力

眼感染症の主な起炎菌 8 菌種 34 株に対する本剤の最小発育阻止濃度を、濾紙を用いる寒天平板希釈法で検査したものを他の PC 剤のものと比較した。本剤では K-W 菌 0.25 mcg/cc, M-A 菌 5 mcg/cc, 肺炎球菌 0.01~50 mcg/cc, ジフテリー菌 0.5~5 mcg/cc, 淋菌 0.1 mcg/cc, レンサ球菌 0.01~50 mcg/cc, ブドー球菌 0.1~5 mcg/cc 及び緑膿菌 >100 mcg/cc の成績である。

個々の菌種については他の PC 剤にくらべてすぐれたものもあるが、抗菌スペクトルは凡そ類似した成績である。

1965 年度分離のブ菌 100 株に対する感受性は、 ≤ 0.1 mcg/cc が 96% を占め、0.25 mcg/cc 2%, 0.5 mcg/cc 1% 及び >100 mcg/cc 1% の成績で、他の PC 剤 5 剤の中で好感受性株が最多である。又 MCI-PC の耐性株に対しても本剤は好感受性を示している。他の PC 製剤に 100 mcg/cc 以上の耐性株 1 株は本剤にも耐性であった。

2. 体内動態

健康成人 5 人に本剤 500 mg 1 回経口投与後の血中濃度を測定した。Peak は 5 例中 3 例が 1 時間 (3.2, 3.44, 13.2 mcg/cc), 2 例が 2 時間 (3.5, 6.2 mcg/cc) で、6 時間後も 4 例が測定可能であった。5 例の平均では 1/2 時間後 2.83 mcg/cc, 1 時間後 peak で 5.39 mcg/cc 以下 2 時間 3.6, 4 時間 0.83 及び 6 時間後 0.29 mcg/cc である。

本剤は各時間値で MCI-PC より高値を示し、特に 6 時間値では MCI-PC は全例測定不能であるから持続性でもすぐれていると考える。

家兎 4 眼を用い 500 mg 経口投与後の房水内移行を測

定し血中濃度と比較した。房水内濃度の平均値は 1/2 時間 <0.2 mcg/cc, 1 時間 0.51, 2 時間後 0.53 mcg/cc の peak 値に達し、以後 3 時間 0.41, 4 時間 0.33 及び 6 時間 0.2 mcg/cc の成績であった。血中濃度は 1 時間で peak (5.2 mcg/cc) に達し 6 時間後 0.32 mcg/cc である。房水血清比は 1 時間の 9.8% から漸増し、6 時間後 62.5% となる。従がつて本剤は比較的眼内移行は良好のようである。

同様に測定した経口投与 1 時間後の眼組織内濃度は、虹彩毛様体が最も高く 4.82 mcg/cc で以下球結膜、外眼筋、眼瞼、網脈絡膜、強膜、角膜、前房水及び硝子体の順で水晶体は測定不能の成績であった。水晶体を除き他の組織に有効濃度が得られる傾向が認められた。従がつて本剤は外眼部のみでなく、眼内感染症に用いても有効であろうと考える。

3. 臨床成績

原則として成人に 1 回 250 mg を 1 日 4 回、子供に 1 回 125 mg を 1 日 4 回投与した。症例は麦粒腫、眼瞼膿瘍、穿孔性外傷など 24 例で、投与日数 2~17 日、総量 1~28 g にて、著効 5、有効 18、やや効 1 例と全例に効果が認められた。

副作用は 1 日 500 mg 投与 2 日後に嘔気を訴えた 1 例のみで、重篤な反応はみられなかった。

(122) 耳鼻咽喉科領域各種感染症に対する Dicloxacillin の使用経験

高須照男・馬場駿吉・加藤滋郎

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

1. 抗 菌 力：本剤を投与した症例からの各種検査菌種における感受性成績をディスク法で検すると本剤に対する耐性出現率は 13 株中 2 株 15.4% であった。耐性株 2 株はいずれも桿菌で、ブ菌をはじめ球菌はいずれも感染性株であった。

2. 血 中 濃 度：健康成人 3 例に本剤 2 カプセル、即ち 250 mg を経口投与し、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、5 時間の血清内濃度の消長を大久保氏培養法に準じて測定した。

3 例の平均は 1 時間後に 2.6 mcg/ml で最高となり、5 時間後には血清中から消失した。

3. 臨床成績：対象患者は男子 11 例、女子 9 例、計 20 例で、投与方法は通常成人には 500 mg を 4 回に分服せしめ、小児は年齢により半量又は 3/4 量とした。効果判定に当つては、おおよそ投与開始後 5 日以内に全治したものを著効、10 日以内に全治したものを有効、10 日以上投与日数を要したものを軽快とし、所見の

変化を認めなかつたもの或は悪化の徴を認めたものを無効とした。

症例 1, 2 は急性中耳炎, 症例 3, 4 は慢性中耳炎であるが, 本剤に耐性を有するグラム陽性桿菌を検出した症例 2 の無効例を除き, 症例 1, 3, 4 はいずれも有効であつた。

症例 5 より 9 まではいずれも外耳の急性炎症性疾患で, 耳癰, 耳介蜂窩織炎それぞれ 1 例に無効症例をみた。概して耳癰等で病巣が深在性のものには薬剤の効果が十分に上らぬ様に思われた。

症例 10, 11 はいずれも小児急性副鼻腔炎で, それぞれ著効及び有効と判定され, 症例 12 の術後性頬部囊腫の急性増悪症では, 強い頬部の疼痛, 発赤腫脹が 3 日目より減少し, 8 日目に治癒し, みるべき効果を上げ得た。

症例 13, 14 の鼻癰では前者無効, 後者有効で, 症例 15 から 18 までの急性扁桃炎症例では 3 例に著効又は有効, 1 例が無効であつた。

症例 19 の舌根扁桃炎では 7 日目に腫脹がやや減じ軽快したが, 以後患者が来院せぬため経過を追得ず, いちおう軽快例とした。

症例 20 の急性咽喉頭炎は 3 日目頃より嚥声は改善し, 6 日目に全治し, 有効と判定された。

以上の成績を総括すると 20 例中著効 4, 有効 9, 計 13 例 65% の治癒率であつた。

副作用の発現は 1 例もなく, 内服に伴う胃部不快感等の訴えも全くなかつた。

(123) Dicloxacillin による耳鼻咽喉科感染症の治療成績

三辺武右衛門・飯田宏美・田口 賢

関東通信病院耳鼻咽喉科

耳鼻科各種感染症より分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌のうち本年の 30 株について本剤に対する感受性を検査した。0.1~0.2 mcg/ml で殆んど全株が発育を阻止され, 耐性菌は 1 株もない。このうち 20 株については同時に PC-G, Hetacillin の感受性を検査したので, その成績を附記した。この中には高率にこれら 2 剤の耐性菌が含まれている。

次に Biophotometer を用いて optical density による黄色ブ菌 (耳癰分離株) の発育曲線を本薬剤の各種濃度で追跡してみた。24 時間培養の Broth 10^{-2} 稀釈のもので 0.1 mcg/ml では Control と同程度の発育を示し 1 mcg/ml では全然増殖を示さない。同時に行なつた実験ではないので条件は多少異なつていとも考えられる

が, 10^{-3} 稀釈では 0.125 mcg/ml でも全く増殖を示さなかつた。 10^{-2} 稀釈の菌量で濃度差をもう少し細く分けて検査した実験では, 0.125 mcg/ml の濃度で一旦増殖は起るが著明な溶菌現象がみられ, この濃度でも殺菌的に作用することを示した。

化膿性中耳炎に対する臨床効果は, 成人量 1 日 1 g の投与で 3 日以内に主要症状が殆んど消失したものが急性 6 例中 5 例, 慢性のものには他の抗生物質と同様あまり有効でない。耳癰, 扁桃感染症に対しては成人 0.5 g 前後の投与で良好な効果が認められた。

合計 24 例中慢性中耳炎や副鼻腔炎が含まれているため有効率はやや低いが 15 例が有効であつた。なお副作用として上腹部痛, 吐気を訴えたもの 1 例であつた。

〔追加〕 Dicloxacillin に関する細菌学的研究

横田芳武, 中沢昭三(京都薬大微生物)

1) 抗菌力ならびに抗菌スペクトラム: 平板寒天希釈法を用い, MPI-PC, MCI-PC と比較検討した。黄色ブドウ球菌には 3 剤とも MIC は 0.062~0.5 mcg/ml, 溶血性連鎖球菌に 0.125 mcg/ml, 肺炎双球菌に 0.5 mcg/ml とグラム陽性菌には高い感受性を示したが, グラム陰性菌たる大腸菌, 赤痢菌および腸チフス菌などには 100 mcg/ml 以上と感受性は低かつた。

2) 患者分離の黄色ブドウ球菌 64 株の感受性分布は, MPI-PC, MCI-PC および Dicloxacillin の 3 剤とも 0.19~1.56 mcg/ml の範囲に 90% 近い分布を示し, 残りは 6.25~25 mcg/ml の範囲内にあつた。

3) 試験管内耐性獲得状態を *Staph. aureus* 209-P 株を用いて増量継代法によりおこなつた結果, 3 剤ともほとんど大差なく 15 代継代で原株の感受性の 32 倍~64 倍を示した。

4) 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

イ) 溶液の安定性: 1 mg/ml の水溶液を 5°, 37°C で約 10 日間放置し, その間の力価の減少を, *Staph. aureus* 209-P 株を試験菌として感受性の変動をもつて検討した結果, 3 剤ともほとんど差異は認めず安定であつた。

ロ) pH, 血清, 菌量の影響を *Staph. aureus* 209-P 株に対する試験管内抗菌力に対して検討した。その結果, 培地 pH の影響は酸性側で抗菌力が強まりアルカリ側で減少した。血清の影響はほとんど見られなかつたが血清含量 50% 以上では感受性が少し減少した。接種菌量 (1.5×10^6 個~ 4.5×10^6 個) は影響なかつた。

5) 石炭酸係数測定法による殺菌効果を比較した。MPI-PC, MCI-PC, Dicloxacillin の 3 剤間には差異はなく phenol より強い殺菌力をもっている。

〔追加〕 Dicloxacillin に関する基礎的, 臨床的研究

森田繁二・高野道子・金子 宏

垂水明夫(名大青山内科)
後藤幸夫・伊藤勝介・小沼 賢
伊藤 誠(名市大岸川内科)

Dicloxacillin の基礎的、臨床的検討を行なったので、その結果を報告する。

1. 抗菌力

患者より分離した *Staphylococcus aureus* 89 株に対する Dicloxacillin の試験管内抗菌力を希釈培養法によつて測定した結果、全株 0.05~0.08 mcg/ml であり、耐性株は認められなかった。この 89 株中 PC-G 12.5 mcg/ml 以上の耐性株が 43% と存在し、PC-G 耐性株にも優れた抗菌力を示した。この結果は MPI-PC とほぼ同様の成績であつた。

2. 耐性獲得状況

Staphylococcus aureus 寺島株を用い、Dicloxacillin に対する試験管内耐性獲得状況を継代培養法によつて観察し、MPI-PC と比較検討した結果は、Dicloxacillin, MPI-PC 共に同様の傾向を示し耐性上昇は比較的緩徐且つ軽度であつた。

3. 血中濃度、尿中排泄量

健康人 3 名と、早朝空腹時 Dicloxacillin 250 mg を内服せしめ、内服後 30 分、1, 2, 4 時間に採血すると共に、1, 2, 4, 6 時間の尿を採取し、*Staphylococcus aureus* 寺島株を用いた重層法によつて測定した結果、血中濃度は、2 時間でピークに達し、それぞれ 3.2 mcg, 2.0 mcg/ml であつた。これは我々の MPI-PC についての成績とほぼ同様であるが、Dicloxacillin は 4 時間後にも、それぞれ 1.2, 1.8, 1.4 mcg/ml 検出され、MPI-PC に比し持続性であることを認めた。

6 時間における尿中排泄率は、それぞれ、44.7%, 26.4%, 39.6%, 平均 36.6% を示した。

4. 臨床成績

内科的感染症 13 例に使用した。扁桃炎 3 例、肺炎 3 例、肺化膿症 1 例、胆道系感染症 3 例、橋本氏病手術後の術創化膿症 1 例、敗血症 1 例、膀胱炎 1 例であつた。検出菌はグラム陽性球菌、溶連菌、*Staphylococcus aureus* であつた。グラム陽性球菌及び *Staphylococcus aureus* には、PC 耐性菌も存在した。全 13 例中、著効 2 例、有効 8 例、無効 1 例、判定不能 2 例を示し、著効、有効を含めると、有効率 76.9% に達した。副作用として 1 例に、内服 2 日目より、口内ビランを来したため投薬を中止した。1 例に本剤 2,000 mg 内服で、5 日目より全身に掻痒を伴う発疹を来し 7 日間の投与で中止した。投与量は 750~2,000 mg/1 日 投与日数は 4 日~24 日に達した。

総 括

基礎的研究の結果から、Dicloxacillin は MPI-PC とほぼ同様の成績を示し、*Staphylococcus aureus* に対する適確な抗菌力が注目され、PC 耐性菌にも優れた効果を有することを認めた。内科的感染症に対する臨床成績からも、耐性ブドウ球菌感染症にも有効な薬剤と考える。投与量は 1 日 1,000 mg 内服分 4 を基準と考える。副作用は 1 例に発疹を認めた以外、重篤なものは観察されなかった。

〔追加〕 皮膚科領域における Dicloxacillin の治験

谷奥喜平・荒田次郎・藤田慎一
徳丸伸之・三好 薫(岡山大学皮膚科)

1) 血中濃度：健康成人 4 名に空腹時に本剤 500 mg を内服させその後の血中濃度の推移を重層法により測定した。試験菌株は FDA 209 P 株を用いた。ピークに達する時間には、個人差がかなりあり、1 時間から 3 時間の間にばらついている。平均値でみると 1 時間目 1.9 mcg/ml, 2 時間目 2.2 mcg/ml, 3 時間目 2.0 mcg/ml, 5 時間目 0.5 mcg/ml, 6 時間目 0.2 mcg/ml であり、MCI-PC, MPI-PC に比し、3 時間目においても高い値を示しているのが目立つ。

2) 試験管内抗菌力：

当科外来膿皮症患者（主として深在性）より採取したコアグラゼ陽性菌 64 株に対する本剤の抗菌力を平板希釈法で検索した。培地はハートインフュージョン寒天（栄研）を用い、菌はブイヨンに 24 時間培養したものを 1 白金耳劃線塗抹し、24 時間後に判定した。同時に PC-G, MPI-PC, MCI-PC の抗菌力も測定し、最小発育阻止濃度（MIC）を比較した。

Dicloxacillin は、MCI-PC と並んですぐれた抗菌力を示し、殆んどが MIC 0.39 mcg/ml 以下にある。MPI-PC は、これらよりやや抗菌力がおとるが依然としてすぐれた抗菌力を示している。MPI-PC で 3.13 mcg/ml であつた株は、MCI-PC では 1.56 mcg/ml であり、Dicloxacillin では 0.78 mcg/ml であつた。

3) 臨床成績

当科外来を訪れた膿皮症患者 11 名に、1 日 750 mg ~1,000 mg を 2~9 日に渡つて投与した。5 日以内に著効を呈したものを(卅)、5 日以内に有効と認められたものを(十)、5 日以内にやや有効のものを(+), 無効を(-)とした。

11 例中、(卅)：8 例、(十)：1 例、(+): 1 例で合計 10 例、91% に有効で極めてすぐれた薬剤と思われる。