

Nafcillin にかんする基礎的検討

上田 泰・松本文夫・中村 昇
 齊藤 篤・野田 一雄・嶋田甚五郎
 小林千鶴子・大森雅久・野田 豊

東京徳恵会医科大学上田内科

I はじめに

Nafcillin (NF-PC) は Wyeth 研究所で開発された耐性ブドウ球菌用の半合成 Penicillin である。

われわれは本剤について 2, 3 の検討を行なつたので以下その成績を報告する。

II Coagulase 陽性ブドウ球菌の感受性

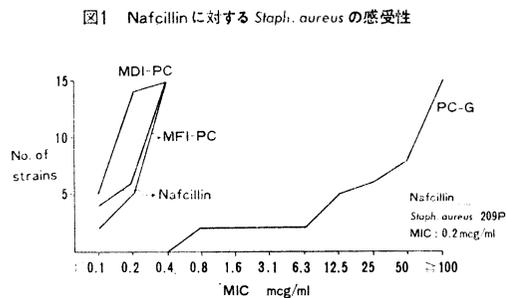
1. 方法

病巣由来 Coagulase 陽性ブドウ球菌 15 株の NF-PC に対する感受性分布を平板希釈法により測定した。使用培地は pH 7.2 の heart infusion agar で、薬剤の希釈系列は 100 mcg/ml から 0.1 mcg/ml までの 2 倍希釈である。24 時間 Bouillon 培養菌液の 1 白金耳 (内径 1.0 mm) を培地上に画線塗抹にて接種し、37°C, 24 時間培養後、菌の発育が完全に阻止された濃度をもって MIC とした。同時に Dicloxacillin (MDI-PC), Flucloxacillin (MFI-PC) および Penicillin G (PC-G) に対する感受性測定もあわせて行ない比較検討した。

ついで、培地に血清を添加した場合の感受性値の変動を検討するために、pH 7.2 の heart infusion agar にそれぞれ 10, 25, 50% の割合に馬血清を添加し、ブドウ球菌 209 P を被検菌としてその感受性を測定した。

2. 成績

NF-PC に対する Coagulase 陽性ブドウ球菌の感受性は図 1 に示すごとく、全株が 0.4 mcg/ml またはそれ以下で発育を阻止され、MDI-PC, MFI-PC などの isox-



azolyl-PC に匹敵する好感受性成績をえた。なお、標準菌株 209 P の MIC は 0.2 mcg/ml である。

培地に馬血清を添加した際のブドウ球菌 209 P の感受性は表 1 のごとくで、血清濃度が増加するに従いその感受性は低下する傾向を示し、血清を 50% 添加した場合の MIC は無添加の時に比べて 8 倍も高値となった。

表 1 血清添加の影響

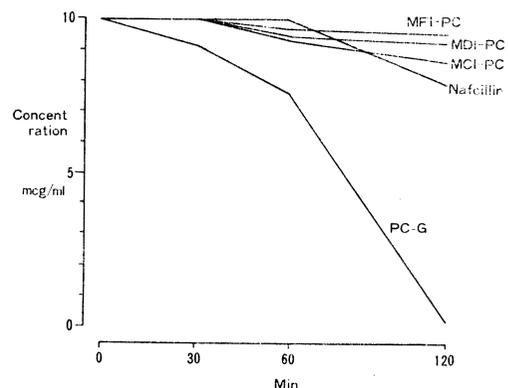
Serum	Nafcillin	MCI-PC	MDI-PC	MFI-PC
0%	0.2 mcg/ml	0.2	0.2	0.2
10%	0.2	0.2	0.8	0.4
25%	0.4	0.8	3.2	0.8
50%	1.6	3.2	3.2	3.2

Test strain: *Staph. aureus* 209P

III Penicillinase による影響

1. 方法

PC-G の MIC が 100 mcg/ml 以上を示す病巣由来耐性ブドウ球菌の 16 時間 Bouillon 培養菌液の遠沈上清に NF-PC, Cloxacillin (MCI-PC), MDI-PC, MFI-PC および PC-G をおのおの 10 mcg/ml の濃度に添加し、

図2 Penicillinase (*Staph. aureus*) の Nafcillin におよぼす影響

37°C で30分, 1, 2時間培養した後, 残存各 PC 濃度を重層法により測定した。

2. 成績

図2のごとく, PC-G は培養2時間で残存力価がわずかに 0.2 mcg/ml となるのに対して, 本剤は 7.9 mcg/ml と他の耐性ブドウ球菌用 PC と同様に Penicillinase に対して安定した力価を示した。

IV 血中濃度

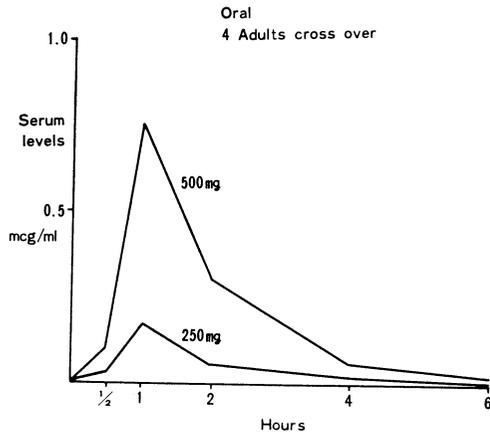
1. 方法

健康成人4例を対象に NF-PC 250 mg を早朝空腹時に1回内服させ, 30分, 1, 2, 4, 6時間後に採血, 溶連菌 S-8 株を検定菌とした重層法, standard は pH 7.2 の磷酸緩衝液希釈により血中濃度を測定した。ついで, 本剤 500 mg 1回内服時の血中濃度も同様にして測定した。

2. 成績

図3に示すごとく, 血中濃度の peak は 250 mg, 500 mg いずれの場合にも内服後1時間にあり, それぞれ平均 0.17 mcg/ml, 0.75 mcg/ml と比較的 low 値を示し, 以後, 漸減しながら6時間では痕跡程度となった。しかし内服量を増加するとそれに比例して血中濃度の上昇する傾向が認められた。

図3 Nafcillin の血中濃度



V 尿中排泄および腎 clearance

1. 方法

NF-PC の血中濃度測定の際, 同時に尿中排泄も測定した。すなわち, 本剤 250 mg および 500 mg 内服後 0~2, 2~4, 4~6時間の各尿を蓄尿採取し, 血中濃度と同様に溶連菌 S-8 株を検定菌とした重層法によ

り尿中濃度を測定した。ついで, 尿中濃度に各時間内尿量を乗じて尿中排泄量を求め, 使用量との比から6時間までの尿中回収率を算定した。

本剤の腎 clearance を健康成人4例を対象に bioassay により測定した。

2. 成績

250 mg および 500 mg 内服後6時間までの尿中回収率は図4に示すごとく, それぞれ7~8.1%, 8.5~11.4%と低率であつた。

また, 本剤の腎 clearance 値は表2にみるごとく, 平均 163 ml/min. であり, PC-G, Ampicillin (AB-PC), Carbenicillin (CB-PC) などにくらべてかなり低値を示した。

図4 Nafcillin の尿中排泄

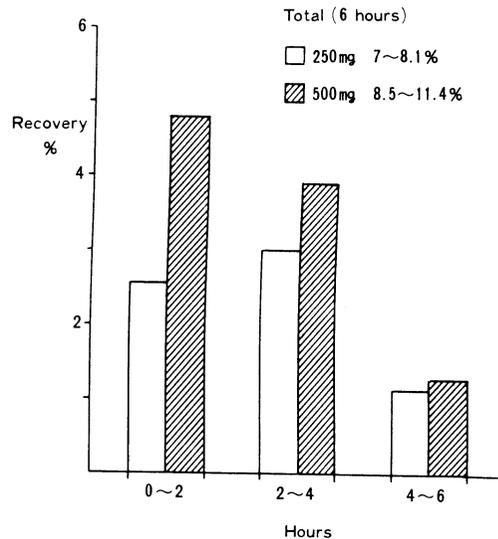


表2 Nafcillin の腎 Clearance 値

Antibiotics	Renal clearance
PC-G	636 ml/min.
AB-PC	312
CB-PC	465
Nafcillin	163

VI 腎 毒 性

1. 方法

体重 250 g 前後の Wistar 系 rat を用い, NF-PC 200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg 使用群および対照群の4群に分け, 各群9匹として連続21日間筋注による本

剤の腎への影響を検討した。実験期間中は恒温室内の特殊 cage で飼育し、毎日尿蛋白、尿滲透圧を測定し、筋注 7, 14, 21 日目には各群 3 匹宛屠殺して血中尿素窒素、血清 creatinine ならびに腎組織所見を検討した。なお、屠殺 24 時間前に Oxytetracycline 2.0 mg/kg を尾静脈より静注し、Tetracycline の発蛍光能を応用した腎組織障害度の検討もあわせて行なつた。

2. 成績

1) 尿蛋白

図 5 のごとく、筋注 14 日目までは各群とも尿蛋白陰性であつたが、21 日目では 800 mg/kg 使用群においてのみ尿蛋白を痕跡に認めた。

2) 尿滲透圧

図 6 のごとく、400 mg/kg および 800 mg/kg 使用群の 7 日目の尿滲透圧は 2000~2300 mOsm/kg·H₂O と対照群にくらべて軽度の低下を認めた。

3) 血中尿素窒素

図 7 のごとく、800 mg/kg、21 日間使用の 1 例に血中尿素窒素 28 mg/dl と軽度の上昇を認めたが、他は対照群との間に有意の差はみられなかつた。

4) 血清 creatinine

図 8 のごとく、各群とも対照群との間に有意の差を認めなかつた。

5) 腎組織所見

表 3 のごとく、400 mg/kg 使用群で近位尿細管上皮の軽度の浮腫、また、800 mg/kg 使用群では近位尿細管上

表 3 腎組織所見

mg/kg	Light microscopic			Fluorescent microscopic
	Proximal tub.	Distal tub.	Glo-merulus	
200	—	—	—	—
400	±	—	—	—
800	+	±	—	—

図 6 尿滲透圧

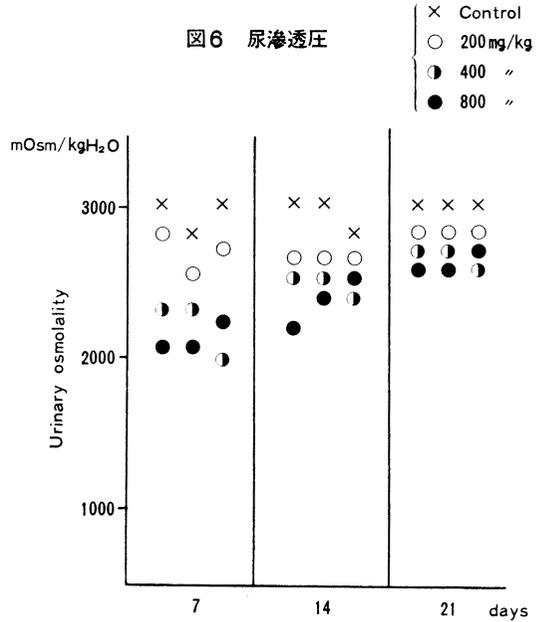


図 5 尿蛋白

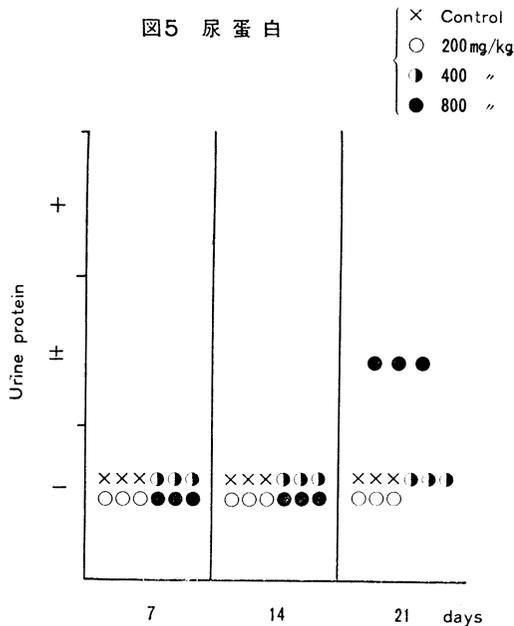
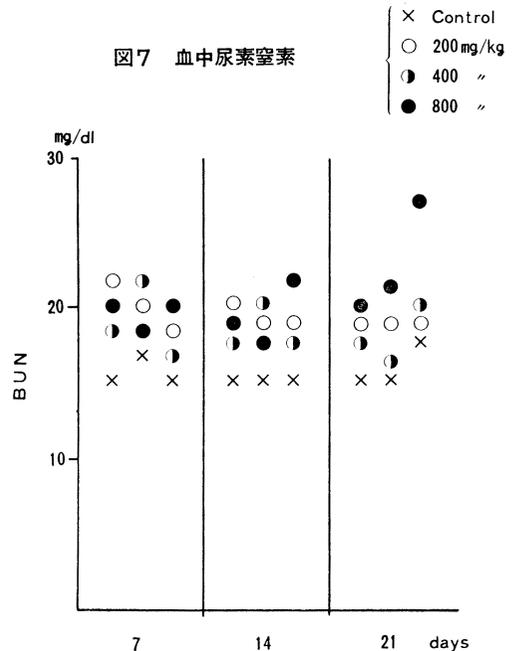
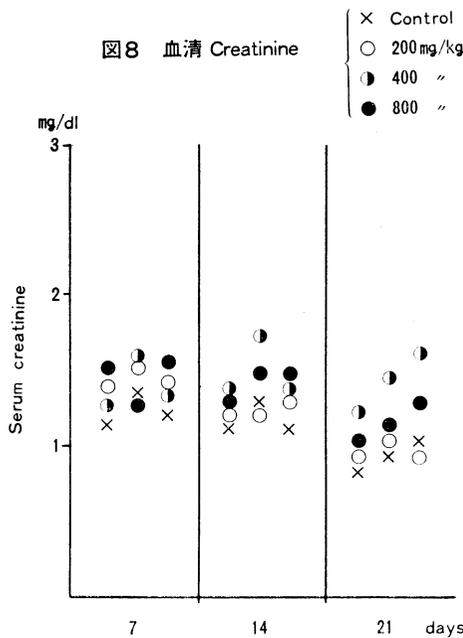


図 7 血中尿素窒素





皮の浮腫および変性、遠位尿管上皮の軽度の浮腫を認めた。

Tetracycline の発蛍光能を応用した本剤の腎組織障害に関する検討では表3に示すごとく、各群ともに尿管上皮に特異蛍光は認められなかつた。

VII 考按ならびに結語

1. 感受性

Wyeth 研究所の成績では Nafcillin の抗菌 spectrum は主として gram 陽性菌および gram 陰性球菌であるが、とくにブドウ球菌に対しては好感受性を示し、KLEIN らも本剤が Penicillin G 感受性ブドウ球菌に 0.2~0.8 mcg/ml、耐性ブドウ球菌にも 0.4~0.8 mcg/ml の好感受性を示したと報告している。われわれの成績も Coagulase 陽性ブドウ球菌全株が本剤に対して 0.4 mcg/ml、またはそれ以下の感受性分布を示した。

添加血清量に応じて感受性値が低下することは ROSENMAN, KLEIN らも認めており、血清蛋白との結合が関与しているものと推察される。

本剤が耐性ブドウ球菌に対して強い抗菌力を示すのは

MGI-PC, MDI-PC 同様 Penicillinase の影響を受けないためと考えられる。

2. 血中濃度

われわれは血中濃度測定に際し、standard を磷酸緩衝液稀釈で行なった結果、500 mg 内服時の peak が 0.75 mcg/ml と他の耐性ブドウ球菌用 isoxazolylicillin より低い成績をえたが、WHITEHOUSE らも本剤 1.0 g の内服で十分な血中濃度がえられなかつたことを報告している。

本剤は血清蛋白との結合率が高く、血中濃度測定に際して standard を血清、または磷酸緩衝液で稀釈するかによつて測定値に差を生ずる。これは今後さらに検討を要する問題であろう。

3. 尿中排泄および腎 clearance

本剤の排泄経路は主として胆汁であるため尿中への排泄は比較的少ないといわれている。われわれの 250 mg および 500 mg 1 回内服後 6 時間までの尿中回収率も約 10% であり、isoxazolylicillin にくらべてはるかに低率である。また、腎 clearance も 163 ml/min. と低値を示した。

4. 腎組織障害

Rat に大量の Nafcillin を長期間使用した際の成績では腎に対する影響をわずかに認めたが、その程度は極めて軽微であり、本剤の通常の使用量では腎障害の発現はほとんどないものと思われる。

文 献

- 1) KLEIN, J.O. & M. FINLAND: Nafcillin, antibacterial action *in vitro* and absorption and excretion in normal young men. *Amer. J. Med. Sci.* 246: 10~26, 1963
- 2) ROSENMAN, S.B. & G.H. WARREN: *In vitro* evaluation of semisynthetic penicillins Wy-3206 and Wy-3277. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1951: p 611~619
- 3) WHITEHOUSE, A.C.; J.G. MORGAN, J. SCHUMACHER & M. HAMBURGER: Blood levels and antistaphylococcal titers produced in human subjects by a penicillinase-resistant penicillin, Nafcillin, compared with similar penicillins. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1962: p 384~392

A LABORATORY STUDY ON NAFICILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, NOBORU NAKAMURA,
ATSUSHI SAITO, KAZUO NODA, JINGORO SHIMADA,
CHIZUKO KOBAYASHI, MASAHISA OMORI and YUTAKA NODA

Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine, Tokyo

The results obtained are as follows:

1. Antimicrobial activity
Coagulase positive staphylococci, both sensitive and resistant strains to Penicillin G, exhibited sensitivity to 0.4 mcg/ml or less of Nafcillin. This antibacterial activity was hindered by the presence of serum in test media, probably due to protein binding of Nafcillin. The potent antibacterial activity exerted against Penicillin G resistant strains of staphylococci might be owing to stability of Nafcillin, as in the case of Cloxacillin and Dicloxacillin, to penicillinase.
2. Serum concentration
With oral administration in a dose of 500 mg, the serum concentration reached to the maximum level of 0.75 mcg/ml, being less than isoxazolyl penicillins, when assayed with the standard curve of Nafcillin diluted by phosphate buffer. Due to high serum protein binding, assayed value of serum concentration varies by the standard curves (*e.g.* serum dilution, phosphate buffer dilution).
3. Urinary excretion and renal clearance.
As Nafcillin is mainly excreted into bile, urinary recovery after a single oral administration in a dose of 250 or 500 mg, was about 10% being much lower than that of isoxazolyl penicillins, during 6 hours after ingestion. The renal clearance rate was 163 ml/min.
4. Renal toxicity
In rats given large amount of Nafcillin for a long period, there appeared some influence upon kidneys, but it was very mild. Therefore, it is presumed that with ordinary dosage Nafcillin would not induce renal disorder.