

Nafcillin についての基礎的臨床的研究

大久保 滉・藤本安男・岡本 緩子・牧野 純子

関西医科大学第一内科

Nafcillin (以下 NF-PC) は合成ペニシリンの 1 つで Sodium 6-(2-ethoxy-1-naphthamido) penicillanate という化学構造を有し、抗菌スペクトラムは Penicillin-G (以下 PC-G) と同様であるが Penicillinase で分解されず、したがって PC-G 耐性ブドウ球菌に対しても有効であるとされている。

われわれは今回本剤について基礎的実験 (臨床分離菌の感受性, 投与時の血中濃度, 尿中排泄, 動物における体内分布, 胆汁内排泄) を行ない, 一方, 若干の臨床例に投与して臨床効果を観察したのでここに報告する。

I 菌感受性

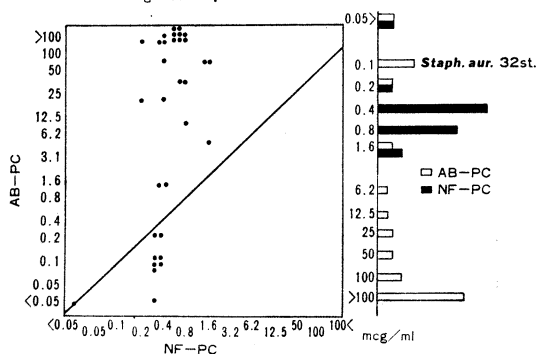
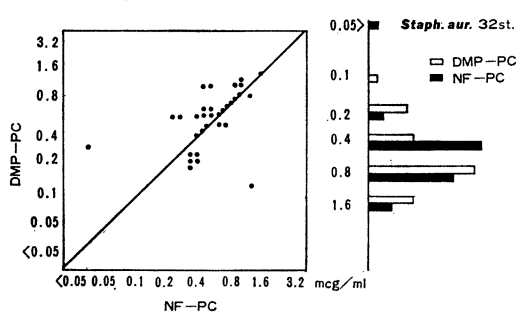
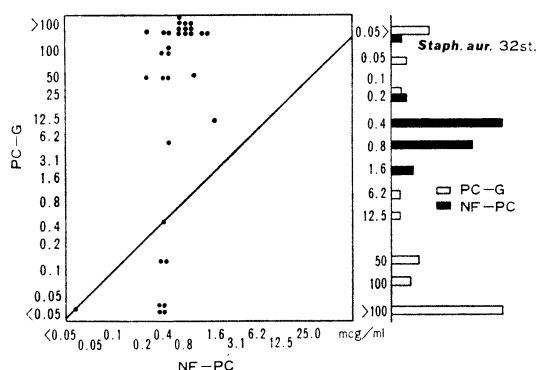
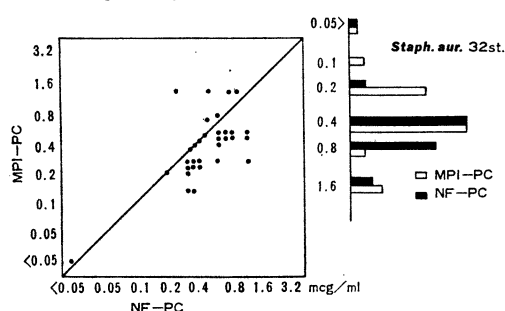
化学療法学会試案¹⁾ にもとづく平板寒天稀釈法より病巣分離の菌株につきその MIC を検討した。

NF-PC の *Staph. aur.* 32 株に対する MIC は大部分が 0.2~1.6 mcg/ml に分布し, うち 16 株が 0.4 mcg/ml にあり, 11 株が 0.8 mcg/ml, 3 株が 1.6 mcg/ml, 2 株が 0.2 mcg/ml で 0.05 mcg/ml 以下の MIC のものは 1 株で, 3.2 mcg/ml 以上の MIC のものはみとめられなかった。(Fig. 1~4)。

これら NF-PC の MIC を他の PC 系抗生剤と比較し cross resistance をしらべた。

PC-G の *Staph. aur.* に対する感受性は 0.05~100< の高度耐性まで広く分布し, NF-PC との間ほとんど交叉性が認められなかった (Fig. 1)。つぎに Amino-benzyl-PC (AB-PC) の MIC は PC-G と似た分布を

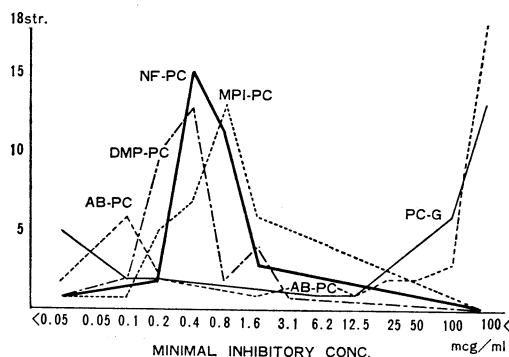
しめし, 100 mcg/ml 以上の高度耐性株が 12 株あり, NF-PC と比較してみると, やはり交叉性はみとめられない (Fig. 2)。また Dimethoxyphenyl-PC (DMP-PC) の MIC は 1 株が 0.05 mcg/ml であるが他はすべ

Fig. 2 MIC of NF-PC & AB-PC against *Staph.aur.*Fig. 3 MIC of NF-PC & DMP-PC against *Staph.aur.*Fig. 1 MIC of NF-PC & PC-G against *Staph.aur.*Fig. 4 MIC of NF-PC & MPI-PC against *Staph.aur.*

て0.2~1.6 mcg/mlで、32株中10株がNF-PCの感受性に一致し、8株が1段階の差でNF-PCの方が感受性がひくい。逆に他の8株は1段、4株が2段の差でNF-PCよりMICが優れていた (Fig. 3)。Methyl-Phenyl-Isoxaosoyl-PC (MPI-PC)の感受性分布はNF-PCと同じようにピークは0.4 mcg/mlにあり (32株中15株)、両者のMICの一致するもの5株、1段NF-PCの方が劣るもの14株、2段おとるものが5株で、逆にMPI-PCの方が感受性の1~2段劣る株が6株であった (Fig. 4)。

以上これら5者のPC系抗生剤の *Staph. aur.* に対するMICの分布状態を比較すると、それぞれのピークはAB-PC < DMP-PC < NF-PC < MPI-PC < PC-Gの順であり、AB-PCおよびPC-Gには高度耐性株が認められるが他の3者には認められなかった (Fig. 5)。

Fig. 5 Distribution of MIC of Various Penicillin Derivatives against *Staph. aur.* 32 strains



なお *Staph. aur.* 209 P のNF-PCに対するMICは0.1 mcg/mlであった。

桿菌についても同様PC系薬剤5種のMICをしらべた。

大腸菌8株のうちAB-PCのMICは5株が6.2 mcg/mlで、1株が1.25 mcg/ml、他の1株が100 mcg/mlの耐性であった。PC-Gに対しては25, 50, 100 mcg/mlに各1株づつあるが他はMPI-PCおよびDMP-PCともに100 mcg/ml以上の耐性をしめた。

Klebsiella 4株はすべて100 mcg/ml以上の高度耐性であった。

しかし枯草菌PCI-219株はNF-PC 0.8 mcg/ml, AB-PC 3.1 mcg/ml, MPI-PC 0.05 mcg/ml, DMP-PC 0.4 mcg/mlのMICであった。

II 血中濃度

測定方法は帯培養法によった。

早朝空腹時に健康成人にNF-PCを1回500 mgないし1000 mgを内服させ30分、1, 2, 3, 4, 6, 8時間

に耳朶より採血し (ヘマトクリフト管)、そのNF-PCの濃度を分離血清で測定した。

まずStandard curveを、NF-PCをpH 7.2の磷酸緩衝液で希釈したばあいと人血清で希釈したものとを比較するとともに、検定菌を *Bac. subtilis* 219株, *Staph. aur.* および *Strept. hemolyt.* S-8の3者で検討した。

Bac. sub. はNF-PCに対するMICが高いため低濃度の測定に不向きである (Fig. 6)。また *Strept. hemolyt.* は培養基質に血液寒天を用いるためにNF-PCのような蛋白結合のつよい薬剤のばあい、その影響がstandard curveの上にあられ、ことに薬剤を血清で希釈したときには培地基質の血液蛋白とNF-PC溶剤としての血清蛋白の両者が関係しFig. 7に示すようにNF-PCをpH 7.2の緩衝液で希釈したcurveより相当のひらきが認められ *Strept. hemolyt.* を血中濃度測定の検定菌とすることは適当でないと考えた。つぎに病巣より分離した *Staph.*

Fig. 6 STANDARD CURVES Band Culture Method (*Bac. sub.* 219)

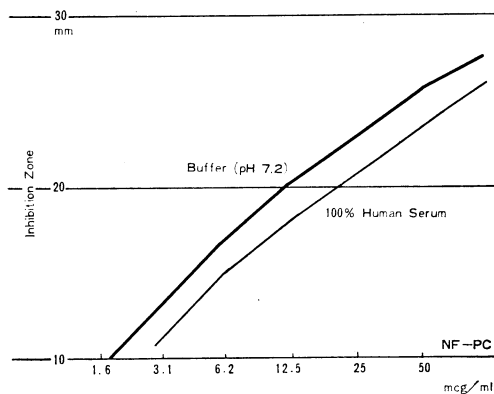
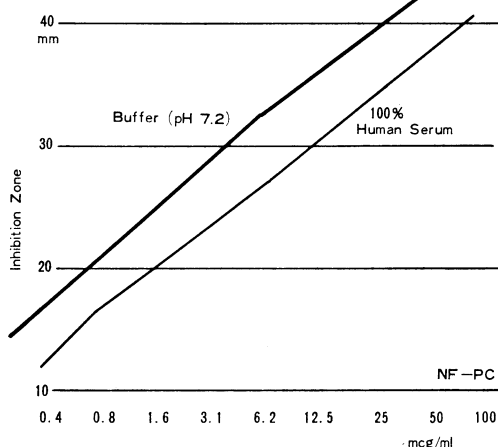


Fig. 7 STANDARD CURVES (Band Culture Method) (*Streptococcus hemolyticus* S-8)



aur. のうちもつとも NF-PC に対する感受性のたかい (0.05 mcg/ml 以下) 株を検定菌として standard curve を作製した。その standard curve は Fig. 8 に示すが、Fig. 9 にある *Staph. aur.* 209 P 株を用いたばあいより血清希釈と緩衝液希釈との差が少く、しかも低濃度での測定が可能である。したがって NF-PC の血中濃度測定には Fig. 8 あるいは Fig. 9 の standard curve によるべきであると考えられた。

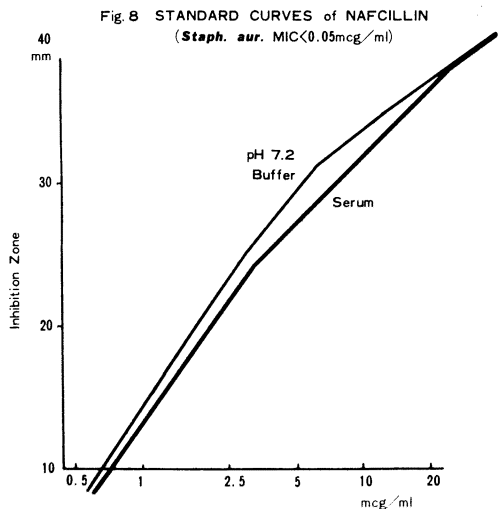
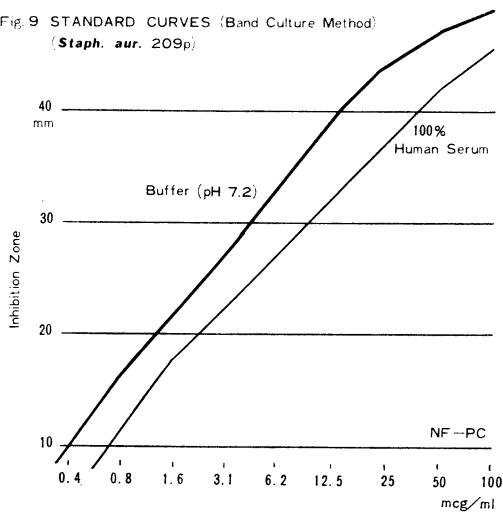
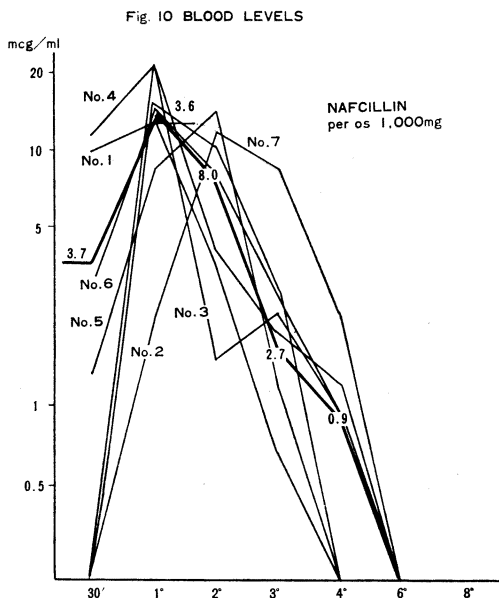


Fig. 9 STANDARD CURVES (Band Culture Method) (*Staph. aur.* 209p)



事実、はじめに *Bac. sub.* を検定菌として 1 回 500 mg の血中濃度の測定をこころみたが、低濃度の値が得られず 5 例中 2 例に 1 ないし 2 時間目に僅かに検出できただけであった。そこで Fig. 8 に示した *Staph. aur.* (病巣分離の NF-PC の MIC の低い株) 検定菌を用い、NF-PC を血清希釈した方の curve を基準として 1 回 1000 mg の NF-PC 内服後の血中濃度を 7 人の健康成人についてし

らべた結果、ピークは 1 時間後にあり、平均 30 分 3.7 mcg/ml, 1 時間 13.6, 2 時間 8.0, 3 時間 2.7, 4 時間 0.9 mcg/ml で 6 時間および 8 時間目には血中に証明されなかつた (Fig. 10)。Tab. 1 に各例の NF-PC の血中濃度の数値をしめす。



III 尿中排泄

血中濃度の測定と同時に 2, 4, 6, 8 および 12 時間後に採尿し、その量を測定して各一部を pH 7.2 の磷酸緩衝液で 20 倍に希釈し、血中濃度と同様の *Staph. aur.* を検定菌とする NF-PC の緩衝液希釈の standard curve で測定した (Tab. 1)。NF-PC の大部分は 6 時間以内に排出され NF-PC 1000 mg 1 回内服のばあい 12 時間以内に 150~283 mg の排泄をみとめ、平均回収率は 20.3 %であつた。

IV 臓器内濃度

(1) 回収実験

ラットを瀉血死させ、各臓器をとり出して乳鉢で磨碎し、これに NF-PC の生食液を 4 倍量加え、24 時間氷室に保存して後、上清中の NF-PC 力価を測定し、試験管内回収率を見た。各濃度ごとに 2 例について測定して平均値をとつた。力価の測定には菌の感受性の関係より、添加力価が 8 mcg/g のときは枯草菌 PCI-219 株を、0.8 および 0.4 mcg/mg のばあいは *Sarcina lutea* を試験菌とした。

成績は Tab. 2 の通りで、NF-PC の試験管内回収率は

Table 1 Blood levels and urinary excretion of Nafcillin in seven adult volunteers (Nafcillin, per os 1,000 mg)

Blood levels							
	30'	1°	2°	3°	4°	6°	8°
No. 1	10.0	13.0	3.6	0.65	0	0	0
No. 2	0	15.0	10.0	2.8	0	0	0
No. 3	0	21.0	1.5	2.3	0.95		0
No. 4	11.5	21.0	4.0	1.9	1.2	0	0
No. 5	1.3	8.4	14.0	1.15	0	0	0
No. 6	3.0	14.5	11.0	2.2	1.6	0	0
No. 7	0	2.2	11.8	8.4	2.5	0	0
Avg.	3.7	13.6	8.0	2.7	0.9	0	0mcg/ml

Excretion						
	~2°	~4°	~6°	~8°	~12°	Total(mg)
No. 1	60.9	57.2	18.2	9.4	5.1	150.8
No. 2	124.2	102.4	13.4	9.6	0	249.6
No. 3	112.0	30.3	12.3	3.2	0	157.8
No. 4	82.5	78.6	13.6	3.1	0	177.8
No. 5	210.0	45.0	10.0	2.8	0	267.8
No. 7	96.0	148.0	22.4	11.5	5.8	283.7
No. 6	72.0	46.0	8.0	5.6	0	131.6
Avg.	108.15	72.5	13.9	6.45	1.55	202.7mg (20.3%)

Table 2 *In vitro* recovery from organ emulsions

Theoretical conc. of NF-PC	8	0.8	0.4 mcg/g
Liver	6.5	0.61	0.38
Spleen	6.8	0.61	0.38
Kidney	6.0	0.58	0.39
Lung	7.2	0.54	0.31
Muscle	7.2	0.61	0.35
Brain	5.6	0.51	0.33
Blood	6.5	0.52	0.44

良好であり、本剤は臓器成分による不活性化を比較的受けにくいものと考えられる。

(2) ラット臓器内濃度

体重約200gのラットに体重kg当り9mgのNF-PCをビニールチューブを介して経口投与し、1/2, 2時間後に、回収実験と同じ操作で各臓器の5倍希釈エマルジョンを作つて濃度を測定し、その実測値を前記回収実験による回収率で補正した。

その成績は Tab. 3(a) のようで試験菌に *Sarcina lutea* を用いたにかかわらず、肝および腎にわずかな活性を認

めたにすぎない。この成績をわれわれ^{3) 4) 5)}が以前に行なつた MCI-PC および MPI-PC あるいは AB-PC など PC 誘導体の経口投与の成績と比較すると、肝を除いては NF-PC がもつとも低い。

次に、われわれが従来 PC 系抗生物質の実験で用いたよりもはるかに大量である 100 mg/kg の NF-PC を筋注し、その1時間後の諸臓器内濃度を、枯草菌 PCI-219 株で測定した。その成績は Tab. 3(b) のごとく、脳を除く諸臓器に一応の活性を認めた。

Table 3 Distribution of Nafcillin in the body (Rats)

a) 9 mg/kg, per os			b) 100 mg/kg, i. m.	
	1/2 h.	2 h.		1 h.
Liver	2.7	4.5	Liver	55
Spleen	0	0	Spleen	22
Kidney	0.22	0.35	Kidney	70
Lung	0	0.25	Lung	24
Muscle	0	0	Muscle	10
Brain	0	0	Brain	0
Blood	0	0 mcg/g	Blood	27.5 mcg/g

以上の成績から、NF-PC の臓器内移行は、われわれが従来行なつた他の PC 誘導体とくらべて、少なくとも経口投与のばあいには劣るという結果を得た。

V 胆汁内排泄

体重2kg余の家兔を開腹し、総胆管にビニールチューブを入れ、胆汁を自然に流出させ、これに体重kg当り6mgのNF-PCを静脈内に注射し、以後、経時的に胆汁および血清中のNF-PC濃度を、枯草菌 PCI-219 株

Table 4 Biliary excretion of Nafcillin (Rabbits, 6 mg/kg i. v.)

No. 1					
Minutes	15	30	45	60	75
Serum	10	4.3	1.8	3.2	2
Bile	270	220	55	32	34 mcg/ml

Recovery : 16.6%

No. 2													
Minutes	5	10	20	30	40	50	60	75	90	105	120	135	
Serum	3.4	3.4	1.2	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bile	5	360	775	158	67	52	28	18	12	8	5	5	

mcg/ml

Recovery : 36.4%

を試験菌とする帯培養法で測定した。その成績はTab. 4 のようで、NF-PC の胆汁中濃度はきわめて高く、75分～135分までの胆汁内回収率は投与量の16.6～36.4%に及んだ。なお、胆汁は其の間、他実験のばあいにくらべて2～3倍の大量が採取され、NF-PC には利胆作用もあると考えられた。

以上のように、NF-PC の胆汁内排泄はきわめて良好で、胆汁内濃度は血中濃度の50～100倍に達し、われわれ^{5) 6)}がこれまでに行なつた AB-PC, CB-PC に匹敵するものである。

VI 臨床成績

Tab. 5 の13症例に NF-PC 1日1.0～2.0g を経口投与した。症例は主として気道感染症である。すべて外来患者であるため、効果判定不能のものが多いが、判定し得た7例についてみると、かなり大きな顎下リンパ節腫脹の1例(No. 6)では無効(本例はその後 Chloramphenicol に代えたがやはり無効)であつたほか、他の6例には効果を認めた。副作用は1例にも認められなかつた。

Table 5 Clinical trials

No.	Age, Sex	Disease	Detected bacteria (Origin)	Sensitivity	NF-PC administration		Effect	Untoward reaction
					Dose g/day	Duration (Effect obtained)		
1	33 M	Peritonitis acuta	<i>Neisseria a-hem. Str.</i> (Pharynx)	MPI + AB-PC +++	1.5	7 days (2)	++	—
2	20 F	Tonsillitis acuta			1.0	2 "	+	—
3	36 F	Tonsillitis acuta	<i>a-hem. Str.</i> (Pharynx)	MPI +++ PC-G —	1.5	6 "	+	—
4	19 F	Tonsillitis acuta	<i>Microc. Neisseria</i> (Pharynx)	MCI + PC-G +++ AB-PC +++	1.5	3 "	?	
5	33 M	Tonsillitis chron.	<i>Staph. aur. a-hem. Str.</i> (Pharynx)	MCI +++ PC-G +++ AB-PC +++	1.5	2 "	?	
6	31 M	Lymphadenitis submax. purul.			2.0	3 "	—	—
7	60 F	Lymphadenitis colli acuta			2.0	4 "	?	
8	35 M	Bronchitis acuta	<i>Klebsiella</i> (Sputum)	AB-PC —	1.0	5 "	?	
9	29 M	Bronchitis acuta	<i>a-hem. Str.</i> (Sputum)	MPI +++ PC-G —	1.5	2 "	+	—
10	31 M	Bronchitis acuta	<i>Staph. aur.</i> (Sputum)	MPI ++ PC-G —	1.5	9 (4)	+	—
11	30 F	Bronchitis chron.			1.5	13 "	+	—
12	39 M	Bronchiectasia			1.5	4 "	?	
13	26 F	Cholecystitis, Pancreatitis acuta			1.5	1 "	?	

Ⅶ ま と め

1) Nafcillinは患者分離ブドウ球菌に対しDMP-PC, MPI-PCに匹敵する抗菌力を示し, PC-G耐性ブ菌にも同様であつた。大腸菌に対するMICはDMP-PC, MPI-PCよりも低かつた。*Klebsiella*はすべて耐性であつた。

2) 健康成人7名にNafcillin 1.0gを空腹時に経口投与したばあいの血中濃度は平均 $\frac{1}{2}$ 時間3.7, 1時間13.6, 2時間8.0, 3時間2.7, 4時間0.9mcg/ml(7例平均)で, 6時間以後には証明できなかつた。尿中回収率は12時間までに平均約20%であつた。

3) ウサギにNafcillinを静注すると, 胆汁内に高濃度で排泄され, 胆汁中回収率は36%にも及んだ。

4) ラットに経口投与したばあい, 肝を除く諸臓器中の濃度は低かつた。静注すればある程度の濃度が証明された。

5) 13例(うち12例は気道感染症)にNafcillinによる治療を試み, よく観察できた7例のうち6例に効果を認めた。副作用は1例にも認められなかつた。

参 考 文 献

- 1) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) 測定法の標準化について。Chemotherapy 16: 98, 1968
- 2) 大久保 澁: 体液中抗生物質濃度の測定-基意義と実際。内科宝函 2: 906~912, 1955
- 3) 大久保 澁, 藤本安男, 岡本緩子, 楠野弥与子, 鉄谷多美子, 小川道子, 竹尾信男, 南淵宏子: Methylchlorophenylisoxazolyl-Penicillinの血中濃度, 臓器内濃度, ブドウ球菌感受性ならびに臨床使用成績。Chemotherapy 12 (Suppl.): 36~39, 1964
- 4) 大久保 澁: 抗生物質の体内分布。Chemotherapy 17: 1895~1899, 1969
- 5) 藤本安男, 後藤真清, 東田二郎: Aminobenzyl-Penicillinの基礎的臨床的研究。Chemotherapy 16: 702~706, 1968
- 6) 大久保 澁, 藤本安男, 岡本緩子, 東田二郎: Carbenicillinの基礎的臨床的研究。Chemotherapy 17: 1171~1174, 1969

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON NAFICILLIN

HILOSHI OHKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO
and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School

1) In *in vitro* studies, Nafcillin (NF-PC) was effective even against PC-G resistant staphylococci similarly to DMP-PC or MPI-PC. NF-PC showed lower MIC against *E. coli* than DMP-PC or MPI-PC did, while *Klebsiella* strains were resistant to those three drugs.

2) Serum concentrations of NF-PC in man after oral administration of a single dose of 1.0 g were as follows: $\frac{1}{2}$ hour 3.7 mcg/ml; 1 h. 13.6; 2 h. 8.0; 3 h. 2.7; 4 h. 0.9; 6 h. 0. Urinary recovery rate was about 20% within 12 hours.

3) Rabbits administered with NF-PC intravenously showed extremely high concentrations of NF-PC in their bile, biliary recovery rates coming up to 36% in 2 hours.

4) Tissue concentrations of NF-PC in rats were lower than those of MPI-PC, MCI-PC or AB-PC, especially in organs other than liver when administered orally.

4) Thirteen cases, 12 of them being respiratory tract infection cases, were treated with NF-PC. In 6 out of 7 well observed cases, good results were obtained. None of them showed untoward reactions.