



第2表 Nafcillin 1回経口投与後の血清中濃度, 尿中排泄量

投与量	重層法 検定菌	対 象	血 清 中 濃 度 (mcg/ml)					6 時間内尿中排泄	
			30 分	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	排泄量(mg)	回収率(%)
500mg	枯草菌	1	0.93	0.83	trace	trace	—	69.1	13.8
		2	trace	trace	trace	—	—	34.7	6.9
		3	trace	1.05	0.70	trace	—		
1000mg	枯草菌	1	18.5	13.5	3.7	0.6	trace	320	32.0
		2	trace	trace	trace	—	—	561	56.1
	溶連菌	1	13.5	15.5	3.3	trace	trace	288	28.8
		2	trace	trace	trace	—	—	580	58.0

りの差を示し, 人血清稀釈の場合は磷酸緩衝液稀釈の場合に比して発育阻止帯長がかなり短縮するのを認め, さらに検定菌として, 枯草菌を使用した場合と溶連菌を使用した場合で, その差がかなり相異なるのを認めた。

以下, 血清中濃度の測定に際しては, 血清を稀釈せずそのまま重層し, 標準液として人血清稀釈液を用い, 尿中濃度の測定に際しては, 尿を pH 7.0 の磷酸緩衝液にて20倍及び40倍に稀釈し, 磷酸緩衝液稀釈の標準液を用いて測定した。またラット臓器内濃度の測定に際しては各臓器を磷酸緩衝液にて2~5倍に稀釈, Emulsion とし, 磷酸緩衝液稀釈の標準液にて測定した。

NF-PC を1回500 mg 及び1000 mg を健康成人に経口投与した後の血清中濃度の推移は第2表に示した如く, 500 mg 投与3例中1例は, 投与後30分より6時間にわたって, 全く測定限界に達するまでの抗菌活性の上昇を認め得ず, 他の2例も, 1例は30分及び1時間後にそれぞれ0.93及び0.83 mcg/ml を示したが, 2時間後及び4時間後は trace となり, 他の1例も1時間後及び2時間後はそれぞれ1.05及び0.7 mcg/ml を示したが30分後及び4時間後は trace であり, 6時間後は全例抗菌力を証明し得なかつた。

1000 mg 投与は2例であるが, うち1例は投与後30分より6時間にわたって測定限界以上の NF-PC 濃度を示さなかつたが, 他の1例は枯草菌を検定菌とした場合, 血清中濃度のピークは30分後に存在し, 18.5 mcg/ml を示し, 以後漸次減少して, 4時間後には 0.6 mcg/ml, 6時間後は trace となり, 一方溶連菌を検定菌とした場合は, 30分後に 13.5 mcg/ml, 1時間後は 15.5 mcg/ml と30分後より高い値となり, 2時間後は 3.3 mcg/ml, 4時間以後は trace となる成績を得た。

以上の如く, NF-PC 経口投与後の血清中濃度の推移はきわめて個人差が強く, 且1回 500 mg 投与の場合の

血清中濃度の上昇はわずかであるが, 投与量を1回1000 mg とした場合には, 500 mg 投与に比してかなり高い血清中濃度を示す場合のあることを認めた。

6時間内の尿中排泄量は, 500 mg 投与例では2例について測定したが, 1例は13.8%の尿中回収率を示し, 血清中濃度の殆んど上昇しなかつた例では6.9%の回収率を示した。1000 mg 投与2例の尿中回収率は500 mg 投与例に比して尿中回収率もかなり高値を示し, 枯草菌を検定菌とした場合, 2例の平均値44.3%を示した。なお尿中濃度の測定に際しては, 検定菌を枯草菌とした場合と溶連菌とした場合に於て, 大きな測定値の差は認められなかつた。

以上の NF-PC 1回 500 mg 及び1000 mg 投与後の血清中濃度の推移及び尿中回収量よりみて, 本剤経口投与時, 体内いずれかの組織に捕捉され, ある一定量以上に投与された場合に, 初めて血清中濃度の上昇及びそれに伴う尿中排泄量の増加が認められるものと推測され, この状態が個人によりかなり差を示すのではないかと考えられる。

体重150 g 内外のラットに50 mg/kg の NF-PC を筋注し, 筋注後1時間及び3時間に脱血死せしめた場合の諸臓器内濃度は第3表の如くである。尚成績は1時間

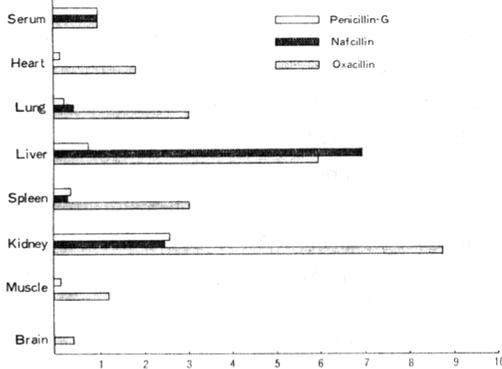
第3表 Nafcillin 1回 50 mg/kg 筋注後のラット臓器内濃度 (mcg/g)

投与後 時間	臓器							血清
	脳	心	肺	肝	脾	腎	筋	
1 時間	0	trace	13.5	206.7	9.43	74.5	trace	29.8
3 時間	0	trace	26.3	22.09	50.31	3.2	0.05	trace

後, 3時間後それぞれ3匹の値の平均値を示した。筋注1時間後の濃度は, 肝が最も高値で 206.7 mcg/g を示

し、次で腎、血清、肺、脾の順位であり、血清中濃度に対して肝は6.93倍の高濃度を示した。この筋注1時間後の各臓器内濃度の血清中濃度に対する比率を、同一条件に於て測定した Penicillin-G 及び Oxacillin の成績<sup>5)</sup>と比較すると、第2図の如くであり、NF-PC が最も血清中濃度に対する肝内濃度の比率の高い成績を示し、本剤の肝内移行のすぐれていることを示している。

第2図 筋注1時間後のラット臓器内濃度の血清中濃度に対する比率



筋注3時間後には血清中濃度は trace となり、肝内濃度も 22 mcg/g に、腎内濃度も 31.3 mcg/g と低下するが、肺及び脾内濃度は1時間後の値と略同様あるいはかえつてやや高い値を示した。

3) 臨床成績

急性扁桃炎4例、急性咽頭炎3例、慢性咽頭炎1例、

第4表 臨床成績

症例	年齢	性別	疾患名	合併症	起炎菌	1日投与量(g)	投与回数(日)	投与方法	効果	副作用
1	46	♀	急性扁桃炎	—	?	1.0	6	経口	+	—
2	49	♀	//	—	?	2.0	7	//	+	—
3	48	♀	//	—	?	2.0	7	//	+	—
4	21	♀	//	—	<i>Staph. aureus</i>	1.0	4	//	+	—
5	59	♀	急性咽頭炎	糖尿病	?	1.0	6	//	+	—
6	28	♀	//	—	?	1.0	6	//	+	—
7	19	♀	//	—	?	2.0	3	//	+	—
8	25	♂	慢性咽頭炎	—	?	2.0	14	//	+	—
9	31	♂	気管支拡張症	—	<i>Staph. aureus</i>	2.0	14	//	+	—
10	38	♂	//	—	<i>Hemophilus</i>	2.0	19	//	—	—
11	39	♂	//	—	<i>Staph. aureus + Hemophilus</i>	2.0	10	//	+	—
12	62	♀	気管支喘息+感染	—	<i>Neisseria</i>	2.0	5	//	—	—
13	36	♀	肺炎	—	?	2.0	1	//	?	悪心, 下痢
14	34	♂	胆嚢炎	—	<i>Staph. epidermidis</i>	2.0	14	//	—	上腹部痛
15	22	♀	フルンケル	—	<i>Staph. aureus</i>	2.0	5	//	+	—

感染症状を伴った気管支拡張症3例、感染を伴った気管支喘息1例、肺炎、胆嚢炎、フルンケル各1例、計15例に NF-PC を投与した。

第4表に投与対象、起炎菌、NF-PC 投与量、効果ならびに副作用を一括表示した。

NF-PC の投与は、いずれも1日量を4分割し、6時間毎に経口的に投与した。

臨床効果の判定基準は、起炎菌の消失とともに臨床症状の消失をみたもの、あるいは起炎菌の追究が不可能であっても、NF-PC 投与後急速に臨床症状の消失を認めたとを著効(+)、臨床症状の消失をみても起炎菌の消失をみないもの、起炎菌は消失しても臨床症状の軽快の不十分なもの、あるいはまた起炎菌の追究が不可能であっても、NF-PC 投与後自然治癒の程度を越えて症状の軽快をみたものを有効(+)とし、効果の全く認められないものを無効(-)、副作用のため十分量のNF-PC 投与が不可能な症例は判定不能(?)とした。

症例1より8までは、いずれも比較的軽症の上気道炎であるが、すべて著効又は有効の成績を収めた。

気管支拡張症3例のうち、黄色ブドウ球菌を起炎菌とする症例9は臨床症状の消失とともに黄色ブドウ球菌の消失を認め、著効を収めたが、黄色ブドウ球菌と *Hemophilus* の混合感染と考えられる症例11では、喀痰中黄色ブドウ球菌は消失したが、*Hemophilus* は残存し、症状軽快もわずかにとどまり、*Hemophilus* が起炎菌と考えられた症例10では無効に終わった。

症例12は膿性喀痰、呼吸困難を訴えたが、NF-PC 投与で症状は全く軽快せず、TC 系抗生剤に変更後症状の

軽快をみた。

症例13は右下野にびまん性陰影を認めた肺炎で、38°C内外の発熱、咳嗽を訴えていたが本剤投与後、悪心ならびに下痢を訴えたため投与を中止した。

症例14の胆嚢炎は、起炎菌が果して *Staphyloc. epidermidis* であるか否か問題のある症例であるが、NF-PC 1日2g 14日間の投与にも拘わらず、37.5°C内外の発熱、右季肋部の圧痛は軽快せしめ得なかつた。なお本例は、NF-PC 投与中軽度の上腹部痛を訴えたが、果してNF-PCの副作用かあるいは胆嚢炎の症状かは断定し得ない。

症例15のフルンケルは、膿より黄色ブドウ球菌を分離し、NF-PC投与により急速に症状の消失をみた。

なお、症例13及び14に上記の如く消化管障害を認めた以外、特記すべき副作用は認められなかつた。

#### 4) ま と め

病巣分離ブドウ球菌は NF-PC に良好な感受性を示し、殆んどすべてが0.39 mcg/ml以下のNF-PCにより発育が阻止される。大腸菌及び肺炎桿菌は100 mcg/mlのNF-PCで発育を阻止されない。

NF-PC経口投与後の血清中濃度はきわめて個人差が強く、1回500mg投与時は血中濃度の上昇はわずかで

あり、投与量を1000mgに増加するとかなり血中濃度は上昇し、投与30分又は60分後に最高血中濃度を示す。投与6時間内の尿中回収率は平均44.3%である。50mg/kgのNF-PC筋注後のラット臓器内濃度は、肝に最も高い成績を得た。

15例の感染症に使用し、著効8例、有効3例、無効3例、判定不能1例の成績を収めた。2例に消化管障害を認めた以外、特記すべき副作用は認められなかつた。

#### 参 考 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法：Chemotherapy 16：98～99, 1968
- 2) 塩田憲三, 他：Methylchlorophenylisoxazolyl Penicillinに関する基礎的並びに臨床的研究 Chemotherapy 12 (Suppl.)：24～27, 1964
- 3) 塩田憲三, 他：Methyldichlorophenylisoxazolyl Penicillin (Staphcillin A)に関する基礎的ならびに臨床的研究。J. Antibiotics, Ser. B. 19：309～311, 1966
- 4) 三木文雄, 他：Flucloxacillinに関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 17：1400～1403, 1969
- 5) 岩崎 峭：肝障害時における諸種抗生剤の生体内動態にかんする研究。阪市大医誌 18：177～209, 1969

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON NAFICILLIN(NF-PC)

FUMIO MIKI, TOMOTSUGU HIGASHI, TAKASHI IWASAKI, MITSURU AKAO,  
TATSUO OZAKI, HIROSHI SUGIYAMA, MEGURU HADA and TOMOKAZU ASAI

First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

1. Clinically isolated Staphylococci are highly sensitive to Nafcillin (NF-PC), and most of strains are inhibited their growth at the concentration lower than 0.39 mcg/ml. The growth of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* is not affected at the concentration of 100 mcg/ml of NF-PC.
2. Serum level after oral administration of NF-PC tends to fluctuate considerably, person by person. Following a single oral dose, a peak serum level reaches the maximum at 30 or 60 minutes after ingestion. The considerably high level can be attained when given 1,000 mg, while level being trace in the case of 500 mg.
3. The urinary recovery rate is about 45% on the average during 6 hours after administration.
4. The highest concentration in liver among various organs is obtained after 50 mg/kg of intramuscular injection to rats.
5. Of 15 cases of infectious disease treated with NF-PC, 8 cases respond very effectively, three effectively, three poorly and in one case it is undetermined. There are no side effects in particular, except gastrointestinal disturbance in 2 cases,