

## 小児科領域における Nafcillin の検討

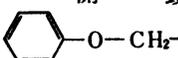
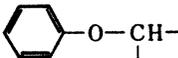
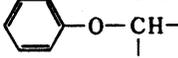
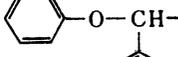
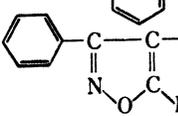
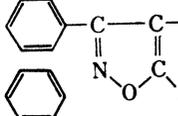
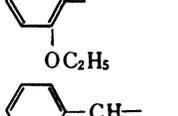
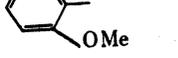
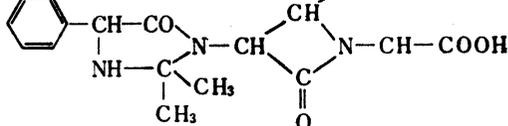
西村 忠史・小谷 泰・浅谷 泰規

大阪医科大学小児科

近年、抗生物質の発展の特徴は、天然にえられる抗生物質をその薬剤として使用する以外に、天然の物質の構造の一部を母核とし、これに種々の側鎖を結合してえられる半合成薬剤の出現である。このことによつて天然のものとは異なつた薬理作用が見られるようになり、又一方抗菌スペクトラムも変化が見られている。即ち経口ペニシリン、ペニシリンナーゼ抵抗性ペニシリンの開発は、

この点で臨床治療面に寄与する所が今日極めて大きい。本邦においても今までに多くの合成ペニシリンの検討が行われ、基礎的、臨床的業績からも第1選択薬剤として注目されているものも多い。今度提供された Nafcillin (NF-PC と略す) は、米国 Wyeth 社で開発され、既に米国では7年前より使用されていたものである。NF-PC は抗菌スペクトラムは PC-G と類似であるが、ペニシ

表1 Synthetic Penicillin

	側 鎖
Phenoxymethyl penicillin (Penicillin V)	
$\alpha$ -Phenoxyethyl penicillin (Phenethicillin)	
$\alpha$ -Phenoxypropyl penicillin (Propicillin)	
$\alpha$ -Phenoxybenzyl penicillin (Phenbencillin)	
5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl penicillin (Oxacillin)	
5-Methyl-3-o-chlorophenyl-4-isoxazolyl penicillin (Cloxacillin)	
2-Ethoxy-1-naphthyl penicillin (Nafcillin)	
$\alpha$ -Aminobenzyl penicillin (Ampicillin)	
2,6-Dimethoxyphenyl penicillin (Methicillin)	
6-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillanic acid (Hetacillin)	

リナーゼで分解されず Oxacillin に勝る抗菌力を示すと言われる。表示する如く、本剤は構造式からも 6-(2-Ethoxy-1-naphthamido) penicillin の化学名で表わされる(表1)。本剤には注射、経口薬剤があるが著者らは小児細菌性感染症に対し本剤の経口投与を試み、若干の基礎的研究を行なったのでその成績についてのべる。

### 1) Coagulase 陽性ブ菌の Nafcillin 感受性

#### 実験対象並びに実験方法

病巣由来 Coagulase 陽性ブ菌43株について heart infusion agar (栄研) を用い、寒天平板希釈法で日本化学療法学会の方法に準じ、Nafcillin 感受性を測定し、MPI-PC, PC-G のそれと比較検討した。

#### 実験成績

図に示すように、NF-PC 感受性ピークは 0.2mcg/ml と 6.25 mcg/ml にあり、43 株中 27 株 (62.8%) は 1.56 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されている(図1)。MPI-PC は 0.39 mcg/ml に感受性 peak を示し、43 株中 37 株 (86.0%) は 0.78 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されている。PC-G と比較すると NF-PC は明らかにすぐれた抗菌力を示したが、MPI-PC との感受性相関からも分るように、NF-PC は MPI-PC に比べ、低いもので 1~2 濃度段階勝るが、高いもので 3~4 段階抗菌力は劣つた(図2)。

### 2) Nafcillin の吸収、排泄

#### 実験対象並びに実験方法

健康小児(6~13才)3例に NF-PC 10倍散 250 mg (力価)1回経口投与し、投与後30分, 1, 2, 4, 6時間に採血して、血中濃度を測定した。なお尿中排泄量は投与後2, 4, 6時間に全尿を回収し尿中排泄量を測定、排泄率を算出した。測定方法はカップ法で行い、検定法として *Sarcina lutea* PCI 1001 を用いた。

#### 実験成績

NF-PC の標準検量線設定の為、人血清希釈と  $1/10$  M 磷酸緩衝液 (pH 6.0) 希釈について検討した(図3)。図示せる如く、人血清を用いた場合が緩衝液の場合に比し、阻止円は小さく、検量線に差を認めた為、Standard として血中濃度測定には人血清希釈、尿中排泄量測定には  $1/10$  M 磷酸緩衝液希釈を使用した。さて血中濃度は投与後平均 30分 1.24 mcg/ml, 1時間 1.61 mcg/ml, 2時間 0.69 mcg/ml, 4時間 0.25 mcg/ml, 6時間 0.02 mcg/ml で濃度ピークは投与後1時間で、6時間後には僅かの血中濃度を示すにすぎない(表2)。なお半減期は2時間である。尿中排泄量は投与後6時間までにそれぞれ 9.7 mg, 17.1 mg, 18.0 mg で排泄率は 3.9%,

図1 Coagulase 陽性ブ菌の Nafcillin 感受性

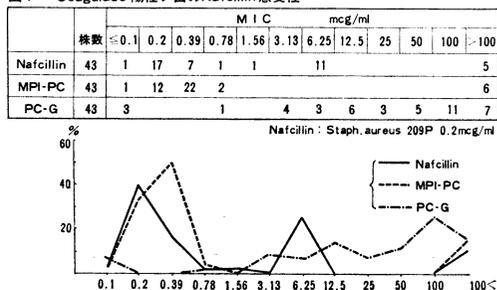


図2 Coagulase 陽性ブ菌の Nafcillin, MPI-PC 感受性相関

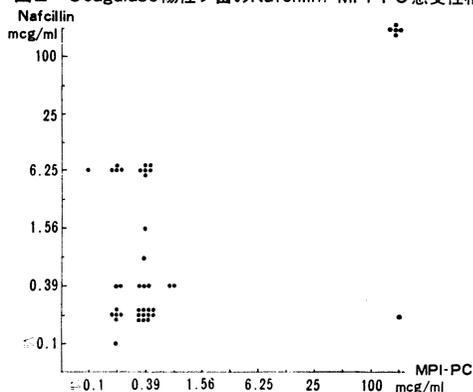


図3 NF-PC の標準検量線

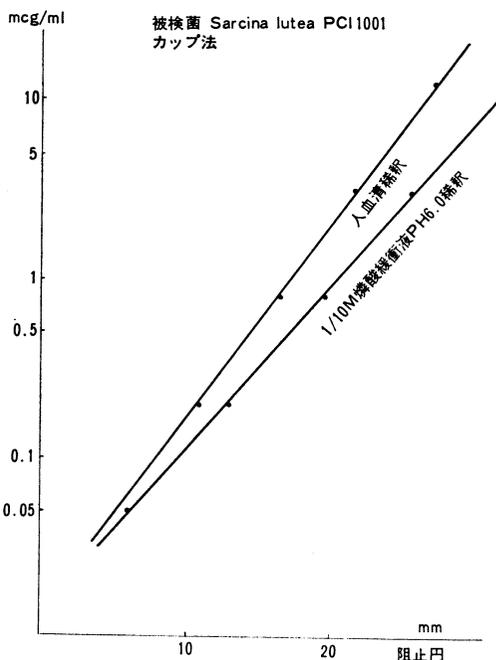


表2 血中濃度

Nafcillin 10倍散 250 mg (力価) 1回経口投与  
 Trypto-soy Agar (栄研) pH 6.8  
 Standard: 人血清希釈 ( ) : Buffer 希釈  
 使用菌: *Sarcina lutea*  
 カップ法

症例	氏名	性別	年齢	体重	血中濃度 (mcg/ml)				
					30分	1	2	4	6時間
1		♂	6才	24.5kg (40)	1.1 (0.57)	3.0 (1.4)	0.58(0.32)	0.12(0.02)	0
2		♀	8才	22.5kg (45)	2.2 (1.0)	1.1 (0.5)	0.72(0.36)	0.42(0.25)	0.07(0.06)
3		♀	14才	42.0kg (24)	0.42(0.24)	0.74(0.24)	0.76(0.22)	0.2 (0.13)	0
平均					1.24(0.59)	1.61(0.75)	0.69(0.15)	0.25(0.15)	0.02(0.02)

\*( ) mg/kg/1日

( ) 1/10M 磷酸緩衝液 pH 6.0 希釈

表3 尿中排泄

Nafcillin 10倍散 250 mg (力価) 1回経口投与  
 Trypto-soy Agar (栄研) pH 6.8  
 Standard: 1/10 M 磷酸緩衝液 pH 6.0 希釈  
 使用菌: *Sarcina lutea*  
 カップ法

症例	氏名	性別	年齢	体重		2時間	4時間	6時間	総排泄量	排泄率
						尿量(cc)	排泄量(mg)	尿量(cc)		
1		♂	6才	24.5 kg	尿量(cc)	50	185	28	9.7	3.9%
					排泄量(mg)	7.6	1.8	0.3		
2		♀	8才	22.0 kg	尿量(cc)	65	109	74	17.1	6.8%
					排泄量(mg)	2.3	8.9	5.9		
3		♀	14才	42.0 kg	尿量(cc)	71	85	280	18.0	7.2%
					排泄量(mg)	1.2	3.0	13.8		

6.8%, 7.2%で, 平均 5.9%であった(表3)。

### 3) Nafcillin の治療成績

#### 対象

小児の急性感染症 20例, 即ち扁桃炎 9例, 咽頭炎 5例, 咽頭気管支炎 3例, 淋巴腺炎 3例に NF-PC 経口投与を試み, その臨床効果を検討した。年齢は 1才~13才 4カ月である(表4)。

#### 投与量並びに方法

投与量は 1日体重 kg 当り 29~53 mg で, 1日量として 400~1500 mg を, 1日 4回分割内服せしめた。投与期間は 2~9日間で剤型として 9例にカプセルで, 11例に散剤を与えた。

#### 治療成績

臨床効果判定にあたっては, 治療開始後24時間までに解熱並びに主要症状の改善をみたものを著効, 72時間ま

で有効, 72時間経過しても症状の好転しないものは無効と判定した。

臨床成績は表5に一括したが, 扁桃炎 9例では有効 7例, 無効 2例, 咽頭炎 5例中著効, 有効夫々 1例, 無効 3例, 咽頭気管支炎 3例では著効 2例, 無効 1例であった。なお淋巴腺炎 3例は全例有効であった。即ち20例中著効 3例, 有効 11例, 無効 6例で有効 70%を示した。次に使用量より 1日体重 kg 当り 29~38 mg 使用群と, 40~53 mg 使用群に分けて, 臨床成績をみると前者では 9例中著効 1例, 有効 4例, 無効 4例, 後者では 11例中著効 2例, 有効 7例, 無効 2例で 1日体重 kg 当り 40 mg 以上使用群の方が明らかに有効率は高い。なお剤型による有効差はみられなかった。

### 4) 副作用

下痢, 腹痛を夫々 1例みとめ, いずれも投与を為に中

表4 臨床使用成績

## 扁桃炎

症例	年・月	性別	1日投与量 (mg)	期間 (日)	検出細菌	症状軽快までの 日数	効果	副作用
1	1. 0	♂	500(33)	2	<i>Staph.</i> : AB-PC(-) MPI-PC(+) MCI-PC(+) CP(-) TC(-) SH(-) KH(-) CER(-) EM(-)	—	無効	下痢
2	1. 4	♂	450(48)	9	<i>Strept.</i> : AB-PC(+) CP(+) TC(+) SM(-) KM(-) CER(+) EM(+) EM(++)	3	有効	—
3	1. 11	♂	500(38) 600(46)	2 2	Gram(+) <i>Diplo.</i> : AB-PC(+) MPI-PC(+) SM(-) MCI-PC(+) CP(+) TC(-) KH(+) CER(+) EM(++)	3	有効	—
4	4. 11	♀	500(29)	9	<i>Strept.</i> : AB-PC(+) MPI-PC(+) MCI-PC(+) CP(+) TC(-) SM(+) KMI(-) CER(+) EM(+)	3	有効	—
5	5. 3	♂	800(47)	5	Gram(+) <i>Bact.</i> : PC-G(+) MPI-PC(-) SM(+) CP(+) TC(+) KM(+) EM(+) CER(++)	2	有効	—
6	5. 7	♀	*1000(52)	7	—	3	有効	—
7	6. 0	♂	*1000(41)	8	<i>Strept.</i>	2	有効	—
8	6. 9	♂	*1000(48)	4	—	—	無効	—
9	9. 3	♂	*1500(46)	2	Gram(+) <i>Bact.</i> : PC-G(+) SM(+) MPI-PC(+) CP(+) TCI(+) KM(+) SH(+) CER(+)	2	有効	—

## 咽頭炎

10	2. 9	♂	500(33)	7	<i>Strept.</i> : AB-PC(+) PE-PC(-) MPI-PC(+) CP(+) TC(-) SM(-) KM(-) CER(+) EM(-)	—	無効	腹痛
11	2. 11	♂	700(50)	5	<i>a-Strept.</i> : AB-PC(++) SM(++) CP(+) TC(-) KM(-) CER(++) EM(++) MPI-PC(+) MCI-PC(-)	3	有効	—
12	4. 8	♀	600(35)	5	<i>a-Strept.</i> : AB-PC(+) MPI-PC(+) MCI-PC(-) SM(+) CP(+) TC(-) KM(+) CER(++) EM(++)	—	無効	—
13	8. 0	♀	*600(29)	3	Gram(+) <i>Bact.</i> : PC-G(+) MPI-PC(+) SM(+) CP(+) TCI(++) KM(-) CER(+)	1	著効	—
14	13. 4	♂	*1000(30)	7	—	5	無効	—

## 咽頭炎・気管支炎

15	2. 4	♀	400(45)	4	Gram(+) <i>Diplo.</i> : AB-PC(++) MPI-PC(+) CP(++) TC(+) SM(+) KM(-) CER(++) EM(++)	1	著効	—
16	4. 9	♂	750(53)	7	<i>Strept.</i> : AB-PC(++) MPI-PC(-) MCI-PC(-) CP(+) TC(+) SM(-) KM(+) CER(++) EM(-)	—	無効	—
17	5. 11	♂	500(34) 700(48)	2 5	<i>Staph.</i> : AB-PC(-) MPI-PC(+) MCI-PC(+) CP(+) TC(-) SM(-) KM(+) CER(++) EM(+)	1	著効	—

## 淋巴腺炎(+扁桃炎)

18	5. 5	♂	*1000(30)	5	<i>Neisseria.</i> : AB-PC(++) MPI-PC(-) MCI-PC(-) SM(++) CP(++) TC(-) KM(+) CER(+)	3	有効	—
19	9. 0	♂	*750(36)	5	<i>Strept.</i> : AB-PC(++) MPI-PC(-) MCI-PC(-) SM(-) CP(++) TC(-) KM(-) CER(++) EM(+)	2	有効	—
20	9. 11	♂	*1000(33)	6	<i>Strept.</i> : AB-PC(++) MPI-PC(+) MCI-PC(+) CP(+) TC(-) SM(-) KM(-) CER(++) EM(++)	3	有効	—

\* Capsule

表5 Nafcillin 治療成績

病名	例数	検出細菌				著効	有効	無効
		<i>Staph.</i>	<i>Strept.</i>	Gram(+) <i>Bact.</i>	Gram(+) <i>Diplo.</i>			
扁桃炎	9	1	3	1	2		7	2
咽頭炎	5		3	1		1	1	3
咽頭・気管支炎	3	1	1	1		2		1
淋巴腺炎	3		2				3	

有効率 70%

止した。なお肝、腎障害、その他異常所見はみられなかった。

### む す び

Nafcillin のブ菌に対する抗菌力、小児における吸収、排泄、並びに臨床使用成績を検討した。

病巣由来 Coagulase 陽性ブ菌43株に対する NF-PC の抗菌力はすぐれており、43 株中 27 株 (62.8%) は 1.56 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されている。しかし MPI-PC 100 mcg/ml 以上に発育する 6 株中 5 株は、同じく NF-PC 100 mcg/ml 以上の濃度でも発育阻止されず、1 株のみ NF-PC 0.2 mcg/ml で発育阻止された。著者の成績では MPI-PC との感受性相関から NF-PC は、MPI-PC に比し抗菌力はやや劣るようであった。NF-PC の吸収、排泄については、血中濃度のピークは個体により差が見られるが、平均値では、投与後 1 時間に現われる。そして 6 時間後には、僅かの血中濃度を示すにすぎない。投与剤型が散剤の為か、カプセル投与例に比し低値であるが、この点は今後検討したい。なお本剤の血中濃度測定 Standard の選択は問題があり、ちなみに人血清稀釈と Buffer 稀釈で濃度を示すと、著者の血中濃度範囲では人血清稀釈を Standard にした場合は、Buffer 稀釈の時に比べ 2 倍程度高く現れてくる。尿中排泄率も低く 6 時間までに平均 5.9% であった。

小児急性感染症 20 例に対し NF-PC の治療を試みた。効果判定では著効 3 例、有効 11 例、無効 6 例で、有効率は 70.0% であった。しかし投与量より臨床効果をみると 28~38 mg/kg 投与群の有効率は 55.5%、40~53 mg/kg 投与群では 81.8% と、1 日体重 kg 当り 40 mg 以上投与の場合がすぐれた臨床効果を示した。

以上の基礎的並びに臨床的成績から、小児における本剤の使用量は、1 日体重 kg 当り 50~100 mg が必要と考えられる。

本論文の要旨は昭和 45 年 6 月第 18 回日本化学療法学会総会にて発表した。

### 参 考 文 献

- 1) ROSENMAN, S.B. & G.H. WARREN: Comparative *in vitro* activity of semisynthetic penicillins-nafcillin and oxacillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth* 1962 : 369~378
- 2) KLEIN, J.O. & M. FLNLAN: Nafcillin-Antibacterial action *in vitro* and absorption and excretion in normal young men. *Amer. J. Med. Sci.* 246 : 10~26, 1963
- 3) WALKENSTEIN, S.S.; R. WISER, E. LeBOUTILLIER, C. GUDMUNDSEIN & H. KIMMEL: Absorption, metabolism, and excretion of the semisynthetic penicillin, 6-(2-ethoxy-1-naphthamido) penicillanic acid (Nafcillin). *J. Pharm. Sci.* 52 : 763~767, 1963
- 4) MARTIN, C.M.: Clinical status of nafcillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1964 : 285~291
- 5) MARTIN, C.M.; P.A. NUCCIO, D.F. GRAY, I. BERNSTEIN, N.C. WEBB, S.B. ROSENMAN & G.H. WARREN: Controlled, double-blind efficacy trial of penicillin, methicillin, and nafcillin in 346 adults and children III. Comparative bacteriological efficacy and emergence of resistant bacteria. *Antimicrob. agents & Chemoth.* 1964 : 299~304
- 6) Nafcillin シンポジウム, 第 18 回日本化学療法学会総会, 昭和 45 年

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON NAFCILLIN IN PEDIATRICS

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI and YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

From the fundamental and clinical studies on Nafcillin in the field of pediatrics, the following results were obtained,

- 1) The sensitivity was measured by the plate dilution method with 43 strains of coagulase positive staphylococci. Of those 62.8% were inhibited with the concentration of less than 1.56 mcg/ml.
- 2) In three children, the highest blood level after single oral dose of Nafcillin of 250 mg averaged 1.6 mcg/ml at one hour after administration, and the blood level at 6 hours after administration was 0.02 mcg/ml.

The urinary excretion rate of Nafcillin after single dosing of 250 mg was 5.9% up to six hours of period.

- 3) Nafcillin was administered to 20 children with various infections and effective in 14 cases of them.
- 4) The side effects were observed in 2 cases. One was abdominal pain and the other was diarrhoea.