

外科領域における Nafcillin の基礎的並びに臨床的検討

柴田 清人・伊藤 忠夫・藤井 修照  
大西 哲夫・品川 長夫・高橋 英城

名古屋市立大学医学部第一外科（主任：柴田清人教授）

はじめに

Nafcillin は Wyeth 社によつて開発された新しい半合成のペニシリンでありグラム陽性菌，特にPenicillin 耐性ブドウ球菌に対しては，強い抗菌力を有するといわれる。今回我々はこの Nafcillin（以下 NF-PC と略）の感受性成績，血中濃度，尿中排泄，体液中移行並びに外科領域における臨床使用成績などの検討を行ったので報告する。

基礎的事項

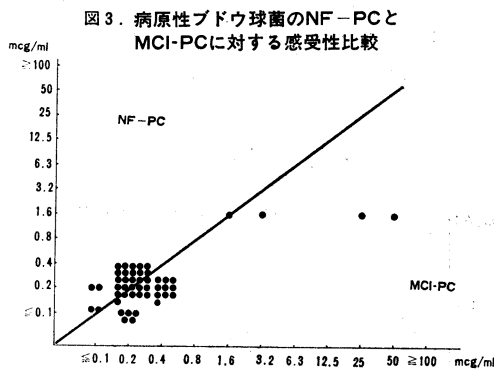
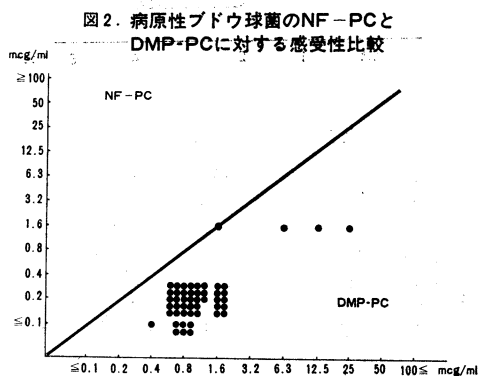
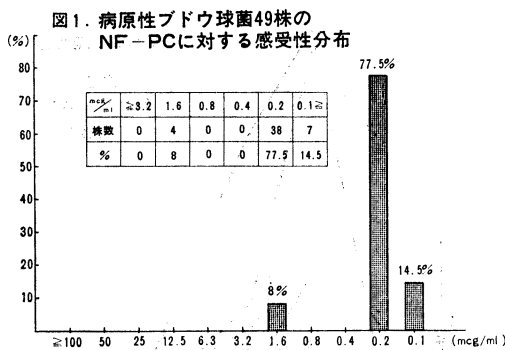
1) 抗菌力（感受性成績）

最近外科病巣より分離した黄色ブドウ球菌49株の感受性検査を日本化学療法学会基準にもとずく寒天平板希釈法にて測定した。その感受性分布は図1の如く0.2 mcg/ml 以下に92%を占め，3.2 mcg/ml 以上に発育した菌株は認められなかつた（図1）。また同時に DMP-PC 及び MCI-PC との間の抗菌力を比較検討した。DMP-PC との比較では NF-PC 全株共2～4段階感受性は鋭敏となっている（図2）。MCI-PC と比較すると NF-PC は0.2 mcg/ml 以下の感受性菌では略々同一の感受性分布を示すが1.6 mcg/ml の菌株をみると3株であるが NF-PC の方が数段階感受性良好となっている（図3）。

2) 血中濃度

健康成人6人に Nafcillin 500 mg 1回を空腹時に投与し経時的に血中濃度を測定した。なお測定法は検定菌を黄色ブドウ球菌209P株とする鳥居・川上氏重層法で Nafcillin の基準曲線はその人血清希釈系列及び pH 7.4 の Phosphate buffer による希釈系列の両者にて測定した。

表1は\*が検量線 Buffer 希釈のものであり，\*\*は検量線血清希釈の値である。血清希釈によると血中濃度は相当のばらつきがみとめられるが，その測定平均値は，30分で1 mcg/ml，1時間で peak に達し1.88 mcg/ml となり4時間後0.38 mcg/ml の値を示している（表1，図4）。一般に Buffer 希釈の値は血清希釈で算定した値の略々1/2となっている。図5の如く食事後30分 NF-PC 500 mg 投与した場合 peak は投与後2時間目に



ずれ，1例では空腹時の血中濃度を凌駕しているが，他の2例では空腹時に較べ低値となっており，食事の影響が現われている。250 mg 内服の場合でも同様な傾向が

みとめられた (尚この場合の濃度は検量線は血清希釈を使用している)。

図4. Blood Level following the oral administration of NF-PC 500mg after fasting

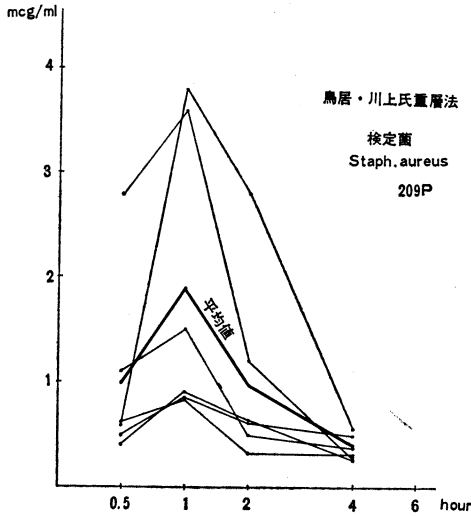


図5. 血中濃度

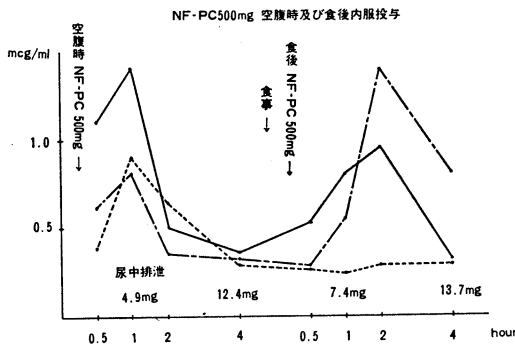


図6. 血中濃度

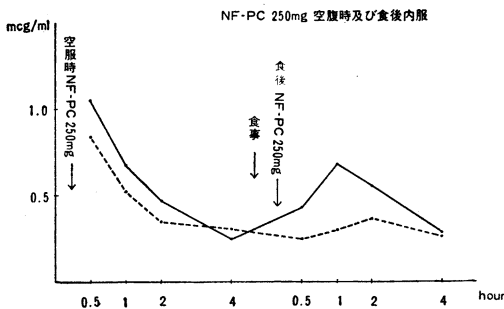


表1 血中濃度

	Nafcillin 500mg 内服 (mcg/ml)			
	30分	1時間	2時間	4時間
1	0.62 (0.20)	0.82 (0.26)	0.34 (0.10)	0.32 (0.09)
2	0.39 (0.12)	0.90 (0.29)	0.64 (0.20)	0.28 (0.09)
3	1.10 (0.36)	1.50 (0.49)	0.49 (0.15)	0.36 (0.11)
4	0.52 (0.16)	0.84 (0.26)	0.52 (0.16)	0.48 (0.14)
5	2.80 (0.92)	3.60 (1.20)	1.20 (0.39)	0.30 (0.09)
6	0.58 (0.18)	3.80 (1.30)	2.80 (0.92)	0.56 (0.17)
平均	1.00 (0.32)	1.88 (0.60)	0.99 (0.31)	0.38* (0.11)**

\* 検量線血清希釈  
\*\* // Phosphate Buffer 希釈 (括弧内)

3) 尿中排泄率

500 mg 1回 経口投与時の6時間迄の尿中排泄率は健康成人3症例に就いて最低2%から最高10%の値を示した(表2)。

4) 胆汁中移行濃度

術前胆石症と診断された患者に NF-PC 500 mg 1回内服投与させ術中総輸胆管或は胆のう内胆汁を採取し、その移行濃度を測定した。胆汁採取は NF-PC 投与略々3時間後に行われた。この患者は開腹時に胆嚢癌と判明した症例で胆嚢頸部が全く閉塞されていた。そのため胆嚢内濃度は 0.2 mcg/ml の低値を示した。然し総輸胆管

表2 尿中回収率 (0~6 hrs)

症例	500 mg 経口投与
I	2%
II	8.7%
III	10%

表3 胆汁中移行濃度

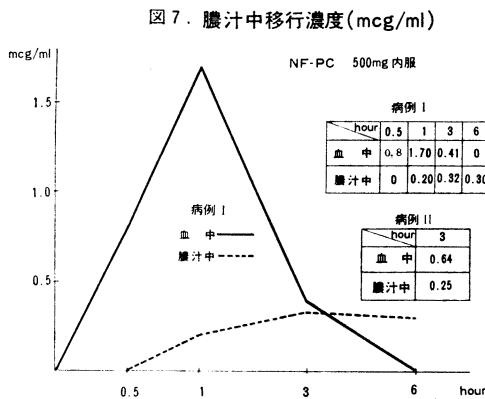
Nafcillin 500mg 内服	
	投与後3時間
血中濃度	0.64 (mcg/ml)
胆汁中濃度	50.0 //
胆嚢内濃度	0.20 //

胆嚢癌症例 (胆嚢頸部閉塞)

内胆汁中濃度は 50 mcg/ml の値を示し血中濃度の peak 値を 1 mcg/ml 前後とすると約50倍位の高濃度の移行がみられる。なお採取せる胆汁は pH 7.4 の磷酸 Buffer で10倍に希釈して測定している(表3)。

### 5) 胆汁中移行濃度

症例 I は 45才, 男子。結核性の腰部流注膿瘍に混合感染を伴い発熱を来し, 来院時既に膿瘍の一部は目潰し大量の滲出液の排出をみていた患者である。本症例に NF-PC 500 mg 内服投与により経時的に胆汁移行濃度を測定した。投与後 3~6 時間では胆汁移行濃度は 0.3 mcg/ml 前後の値を示し, 最高血中濃度の 1/2 位の移行がみられた(図7)。



症例 II は前胸壁に膿瘍を形成した患者から採取した胆汁で NF-PC 500 mg 1 回内服投与後 3 時間で 0.25 mcg/ml の値を示している。

なお, 胆汁はいずれも Phosphate buffer で 3~5 倍に希釈し Phosphate buffer による基準曲線で測定している。血中濃度は血清希釈による基準曲線で測定している。従つて症例 I, II の場合の最高血中濃度との比率は Buffer の基準に従うと 1/2 位となる。

### 6) 臨床使用成績(表4)

本剤が内服投与であるため外科領域において対象となる疾患は表在性の中等度~軽度感染症が主であった。即ち癰, 膿瘍, 感染性粉瘤, 蜂窩織炎, 乳腺炎等総計20例に使用した。投与量は 1 日 1 g から 2 g, 投与期間は最低 3 日から最高 9 日間までである。なお症例 5 は 7 才であるが 1 回 250 mg 1 日 4 回の投与を 4 日間行っている。

起炎菌としては表在性感染症のため殆んどが黄色ブドウ菌であり12株検出されており, その他白色ブドウ菌 1 株, 大腸菌 1 株である。

この中には黄色ブドウ菌と大腸菌の混合感染が 1 症例に認められる。これらの菌の感受性は殆んどが PC 耐性株であるが, 症例 4, 7, 12, 18 の如く多剤耐性株もみられる。臨床効果判定基準としては著効, 有効, 無効, 不明の 4 つに分けているが, 著効とは 3 日以内に自, 他覚症状の大部分が消滅したもの(この中で軽症例では切開など補助療法を加えたものを除外した), 有効とは 3~5 日以内(重症例では 5 日以内)に自, 他覚症状の 1 つ以上が消褪乃至軽快したもの, 無効とは 4~6 日以上(重症例では 6 日以上)経過しても尚症状が全く改善されず不変のもの, 或はむしろ悪化したもの, 不明とは, 治療中に何らかの理由で投薬を中止したような場合などとした。この基準に従うと NF-PC の臨床効果は著効 3 例, 有効 13 例, 無効 3 例, 不明 1 例, 有効率 84% と良好な成績である。不明の症例は NF-PC 投与中に妊娠であると判明し投与を中止した例である。尚, 殆んどの症例は, NF-PC と同時に Protease を併用投与している。次にこれらの症例のうち 2, 3 の有効例についてのべる。

#### 症例 7: 23 才, 男子。右中指, 示指挫創

外傷により右中指, 示指挫創(両指末節骨々折合併)で来院, 汚染は中等度あるも 1 次的に創縫合閉鎖し予防的に CP の筋注を行っていた。受傷後 7 日目頃より発赤, 腫脹, 疼痛の亢進があり, 抜糸により創縫合部から濃厚な胆汁排出をみ, 一部創の哆開を認めた。直ちにリンコシン 1 回 250 mg 1 日 4 回 4 日間投与するも症状は全く改善せず NF-PC 投与に切換えたところ投与 3 日目には発赤, 腫脹, 疼痛は著明に改善し, 投与 5 日目では排膿は消失している。尚本例に対しては NF-PC と併用して Protease を使用している。又胆汁中より検出された起炎菌は黄色ブドウ菌であり, その抗生剤感受性は PC-G, EM, CP, TC に対して耐性を示す多剤耐性菌であった。

#### 症例 18: 15 才, 男子。左手背部蜂窩織炎

来院 1 週間前より左手背全体に発赤, 腫脹がみとめられ某医にてテトラサイクリン投与を受けていたが症状は悪化, 左前腕全体の疼痛と軽度の腫脹, 更に発熱を来し来院す。来院時の症状は左手背部に数々の小膿疱を中心として発赤を伴った瀰漫性の腫脹あり, 左手背部蜂窩織炎の診断のもとに NF-PC 1 回 500 mg を 1 日 4 回, Protease と共に投与した。投与後 3 日目には下熱の傾向を認め, 疼痛, 腫脹, 発赤の著明な改善をみ, 7 日目には症状は殆んど消滅しほぼ治癒した。なお, 小膿疱より検出せる起炎菌は黄色ブドウ菌であり, 感受性検査では PC-G, EM, TC に対し耐性であった。

表4 Nafcillin 臨床使用成績 (内服例)

症例	年齢	性	病名	投与量 (mg×回/日)	期間 (日)	起炎菌	感受性	効果	副作用	備考
D.U	1	62才	♂	右大腿部癰	500×3 500×4	4 T 2 T	黄色ブ菌 PC(##) 以下 全て感受性	有	(-)	Protease 併用
M.T	2	24才	♀	右乳腺炎	500×3	3 T	—	有	(-)	〃
T.K	3	22才	♀	右大腿 感染性粉瘤	250×4 500×3	5 T 4 T	培養陰性	無	(-)	Protease 併用 切開(+)
E.N	4	29才	♀	頂部癰	250×4	3 T	黄色ブ菌 PC, CP, TC, SM(+) EM(++), KM, CER(##)	不明	(-)	妊娠中
H.M	5	7才	♂	胸壁部膿瘍	250×4	4 T	—	有	(-)	Protease 併用
K.N	6	32才	♀	右示指瘻疽	250×4	5 T	黄色ブ菌 PC(-), TC, EM(++) SM, KM, CP, CER(##)	有	(-)	切開(+)
T.A	7	23才	♂	右中, 示指 感染性挫創	500×3	5 T	黄色ブ菌 PC, TC, EM(-) CP(+) SM, CER, KM(##)	著	(-)	Protease 併用
K.I	8	28才	♀	左中指瘻疽	250×4	3 T	黄色ブ菌 PC(-) 以外 全て感受性	有	(-)	〃
U.M	9	27才	♂	後頭部 感染性粉瘤	250×4	4 T	白色ブ菌 PC(+) CER(++) KM, CP, EM, MPI-PC(##)	有	(-)	Protease 併用 切開(+)
K.K	10	59才	♂	腹壁熱性膿瘍	250×4	5 T	黄色ブ菌 PC(-), EM(+) TC, KM, MPI-PC AB-PC(+) CER, CP(##)	有	(-)	〃
M.N	11	46才	♀	右頭部 リンパ腺炎	500×4	5 T	—	有	(-)	—
N.A	12	38才	♂	右足蜂窩織炎	250×4	9 T	黄色ブ菌 EM(-), CP, TC(+) SM(++), KM, PC, CER(##)	有	(-)	Protease 併用
S.I	13	25才	♀	左下顎部癰	500×3	5 T	—	著	(-)	〃
I.S	14	38才	♂	左膝窩部膿瘍	500×4	6 T	黄色ブ菌 PC(++), EM, CP, TC KM, CER, MPI-PC(##)	有	(-)	Protease 併用 切開(+)
U.U	15	23才	♀	右急性 化膿性乳腺炎	250×4	5 T	黄色ブ菌 PC, AB-PC, TC, SM(+) EM(++), CP, CER(##)	無	(-)	〃
H.K	16	42才	♀	腹部癰	250×4	4 T	—	有	(-)	—
K.H	17	36才	♂	面疔	500×4	5 T	—	有	(-)	Protease 併用
A.I	18	15才	♂	左手背部 蜂窩織炎	500×4	7 T	黄色ブ菌 PC, EM, TC(-) CP, KM, CER, MPI-PC(##)	著	(-)	〃
M.H	19	21才	♀	右腋窩部癰	250×4	4 T	黄色ブ菌 PC(-), TC, SM(+) AB-PC(+) KM, CER, MPI-PC(##)	有	(-)	Protease 併用 切開(+)
M.O	20	69才	♂	臀部膿瘍	500×4	3 T	黄色ブ菌 大腸菌 PC, EM(-), CP(++) TC, KM, CER(##) CP, TC(-), SM(++) KM, CER(##)	無	(-)	〃

## 7) 副作用

最後に副作用としては総量最高9gでもアレルギー反応などの認むべきものはなかつたが唯血中濃度測定時 volunteer の1人に空腹時内服で胸やけを訴えた例があつた。

## 総括及び考按

NF-PCの外科病巣由来の黄色ブ菌に対する抗菌力は0.2 mcg/ml以下に92%を占め耐性株はみられなかつた。他の合成ペニシリンと比較するとDMP-PCではNF-PCより数段階感受性は低下しており、MCI-PC、MDI-PC,<sup>5)</sup> MFI-PC<sup>4)</sup>などでは感受性分布はNF-PCと略々同程度であるが3.2 mcg/ml以上の菌株がそれぞれ数株づつ証明されている。吸収、排泄の面ではその血中濃度は相当なばらつきがみとめられ、血清の影響ということで問題になるところであり、その測定値の意義に関しては今後なお検討の余地があろう。

一般的にMPI-PC、MDI-PC、MFI-PCなどに較べると血中濃度は低値を示す。また、食事の影響も認められる。尿中排泄は他の合成Penicillin剤に較べやや少い。胆汁中移行では最高血中濃度の $\frac{1}{2}$ 或は $\frac{1}{3}$ とBuffer希釈と血清希釈によつて異なるが今迄我々の教室で測定した合成Penicillin系抗生剤と比較すると略々同程度の移行濃度である。しかしNF-PCの胆汁中移行濃度は比較的低濃度ではあるが、腰部の広範囲の流注膿瘍の症例では非常に大量な胆汁排出が継続したことより量的には相当な移行率があると考えられる。従つてこれは文献的にみてNF-PCの組織親和性が良好であること<sup>6)</sup>と関連性があると考へている。また胆汁中移行に関しては血中濃度の50倍以上の高度の移行が証明されており、AB-PC、MPI-PCの場合のそれと比較すると<sup>1) 2)</sup>、より高い移行濃度である。従つて胆汁中移行の良好なPenicillin系抗生剤のうちでもその移行濃度は1、2にrankされるものとして考へている。臨床使用成績では内服投与のため外科領域では重症例には使用されていないが、通常軽症例では1日1gから1.5g、中等度感染症では1日2gの使用で良好な成績を得ており血中濃度がやや低いが比較的組織移行が良いということを考慮すれば重症例をのぞけばこの投与量で適切と考へている。無効例は大腸菌とブ菌との混合感染の症例、大きな感染性粉瘤のため抗生剤の移行が悪いと考へられた症例及び多剤耐性ブ菌の症例の3例であり、いずれも切開、排膿及び他の抗生剤使用により治癒している。それ故にこれらは抗生剤の選択の誤り或は早期外科的処置の必要性が考へられた症例である。病巣分離の起炎菌は殆んどが黄色ブ菌でありPenicillin

耐性或はPCを含めた多剤耐性菌が大多数を占めており前述の無効例の1例を除けば全て有効となつており、NF-PCは耐性ブ菌感染症に有効な抗生剤ということがいえる。また我々の臨床例では殆んどがNF-PCと同時にProteaseを併用しているが本剤の低濃度にさらされた菌はLysozymeとTrypsinによるLysisに特別に感受性をもつようになるという報告もあり<sup>7)</sup>、臨床効果との関連性において興味深い。しかし、この論文の中ではProteaseの中でもTrypsinが最も良いとし更にLysozymeを除いたProtease単独の使用では殆んど効果をみないと述べておりこの点我々が使用したProteaseはこういう作用機序からは使用の意義が薄れる。しかし生体内にはLysozymeが存在するので結局Trypsin併用と同じような効果が期待出来るかと推論してはいけないだろうか。我々が従来からProteaseを抗生剤と併用しているのはProteaseの抗炎性、抗浮腫作用、壊死組織融解作用等の他に抗生剤の強化因子の1つとして炎症病巣中抗生剤濃度上昇因子に効果を期待するものである。この点に関しては既に他の抗生剤について我々はたびたび実証している。NF-PCとProteaseとの併用効果についてはcontrolがあまりないこと及び基礎的データの裏付けがないことなどはつきり断定は出来ないが今後尚検討すべき興味ある課題と考へている。

## む す び

### 1) 抗菌力

外科病巣より分離せる黄色ブ菌49株の感受性分布は0.2 mcg/ml以下に92%を占め、3.2 mcg/ml以上に発育した菌株はみられなかつた。

### 2) 吸収、排泄

1回NF-PC 500 mg 空腹時内服の血中濃度は6例平均で1時間1.88 mcg/mlの最高値を示し、4時間間で0.38 mcg/mlとなつている(検量線は血清希釈)。6時間迄の尿中排泄率は2~10%である。臨床例において胆汁中移行濃度は最高血中濃度の $\frac{1}{2}$ 或は $\frac{1}{3}$ 程度の移行、胆汁中移行は血中濃度の50倍以上の高濃度の移行が証明された。

### 3) 臨床使用成績

諸種外科的感染症20例にNF-PCを使用し著効3例、有効13例、無効3例、不明1例であつた。副作用としては特記すべきものを認めなかつた。

## 参 考 文 献

- 1) 柴田清人, 由良二郎, 田中幸男, 大河内正敏, 花井卓雅, 今津市郎: Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin (Methocillin-S) の外科領域における使用

- 経験。Chemotherapy 12 (suppl.) : 73~76, 1964
- 2) 柴田清人, 田中幸男, 加藤剛美, 齋藤道夫, 深見武志, 藤井修照: Aminobenzyl Penicillin (Viccillin) の外科領域における臨床使用経験。J. Antibiotics, Ser. B 18 : 183~185, 1965
- 3) 柴田清人 他: 酵素療法 p. 185~197, 1969
- 4) 柴田清人, 加藤剛美, 伊藤忠夫, 水野貴男: Flucloxacillin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 17 : 1423~1427, 1969
- 5) 柴田清人, 花井卓雅, 吉田国二, 伊藤忠夫, 水野貴男, 犬飼昭夫: Dicloxacillin の基礎的臨床的研究。J. Antibiotics, Ser. B. 20 : 44~46, 1967
- 6) NUNES, H.L.; C.C. PECORA, K. JUDY, S. B. ROSENMAN, G. H. WARREN & C.M. MARTIN: Turnover and distribution of nafcillin in tissues and body fluids of surgical patients. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1964 : p 237~249
- 7) WARREN, G.H. & J. GRAY : Effect of sublethal concentrations of penicillin on the lysis of bacteria by lysozyme and trypsin. (30537) Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 120 : 504~511, 1965

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON NAFICILLIN IN THE FIELD OF SURGERY

KIYOHITO SHIBATA, TADAO ITO, MICHITERU FUJII,  
TETSUO ONISHI, NAGAO SHINAGAWA and HIDEKI TAKAHASHI

The First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

A new semi-synthetic penicillin, Nafcillin (NF-PC), which has been developed by Wyeth Laboratories, is said to possess a potent antibacterial activity against Gram-positive bacteria, particularly against penicillin resistant strains of Staphylococci. Studies on *in vitro* antibacterial activity, absorption and excretion as well as clinical trials of Nafcillin have been carried out, and the results obtained are summarized as follows:

### 1) *In vitro* antibacterial activity

Forty nine strains of *Staphylococcus aureus* isolated recently from infectious lesions were tested for their susceptibility to NF-PC in comparison with DMP-PC and MPI-PC, and found that 92% of tested strains were sensitive to NF-PC at the concentration below 0.2 mcg/ml and no strain grew in the media containing more than 3.2 mcg/ml. The susceptibility of these strains to NF-PC was two or four times higher than that to DMP-PC, while antibacterial activity of MPI-PC proved to be as potent as NF-PC.

### 2) Absorption and excretion

Drug concentration in blood reached to peak level, being 1.88 mcg/ml, at an hour after oral administration of 500 mg of NF-PC to fasted subjects, and declined to 0.38 mcg/ml after four hours. Urinary recovery rate during the first 6 hours was calculated to be 2 to 10%. The penetration of the antibiotics into pus which is tested in clinical cases is a half to one-fifth of maximum blood level. In bile from clinical cases, the concentration was estimated 50 times as high as that of blood level.

### 3) Clinical trials

Of 20 cases of surgical infection, treated with NF-PC, 3 cases responded excellently, 13 well, 3 poorly and in one the effectiveness remained undecided. No particular side effects were observed.