

整形外科領域における Nafcillin の使用実験

伊丹康人・上野博嗣・大戸輝也・杉山義弘
 吉田宗彦・西川聖人・林龍一郎
 東京慈恵会医科大学整形外科教室

I はじめに

新しく本邦に紹介された合成ペニシリンである Nafcillin (NF-PC) について整形外科領域における効果を検討するために、基礎的、臨床的検索を行なった。

II 成績

1) 抗菌力

教室保存の骨髄炎由来の Coagulase 陽性ブ菌 53 株について本剤の抗菌力を化学療法学会基準による平板希釈法で測定し、PC-G, MCI-PC との比較検討を行なった (図 1)。

本剤の MIC は 0.39 mcg/ml に peak があり、1.56 mcg/ml において完全に発育を阻止されている。MCI-PC とは、ほぼ同等の抗菌力を有し、図 2 のように交叉耐性を認めた。また PC-G 高度耐性菌にもすぐれた抗菌力を有し、Penicillinase に安定であることを示しており PC-G との間には図 3 のように交叉耐性は認められない。

2) 血中および関節液内濃度

関節水腫を有する変形性膝関節症の患者 (成人男子) に Nafcillin 500 mg を筋注にて投与し、経時的に採血と関節液の採取を行ない、その濃度を heart infusion 寒天培地 (栄研) によりカップ法で測定した。なお、検定菌には *Staphylococcus aureus* 209 P を用い、標準検量線の設定は血清希釈で行なった。血中濃度は 1 時間値で最高 7.20 mcg/ml を示し、2 時間値 5.30 mcg/ml、4 時間値 0.90 mcg/ml、6 時間値においても 0.65 mcg/ml を維持し、6 時間値でもなお血中有効濃度を認めた。また、関節内濃度においては、1 時間値で 0.44 mcg/ml、2 時間値 0.70 mcg/ml と低く、4 時間値で最高の 1.90 mcg/ml の値で血中濃度より高く、6 時間値においてもなお 1.10 mcg/ml とかなり高濃度を示した (表 1)。

表 1 血中および関節液内濃度 (Nafcillin 500 mg 筋注) (mcg/ml)

hr.	1	2	4	6
血中濃度	7.20	5.30	0.90	0.65
関節液内 //	0.44	0.72	1.90	1.10

(血清希釈)

図 1

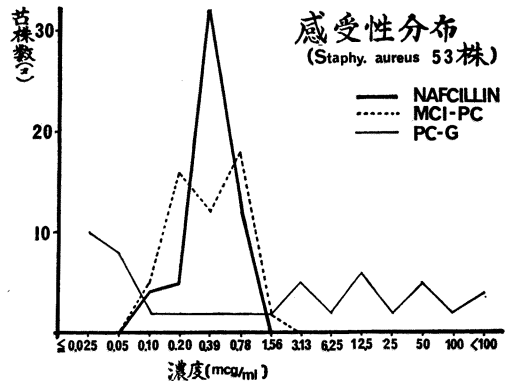


図 2

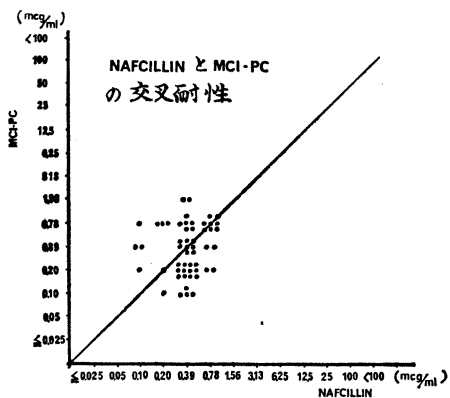
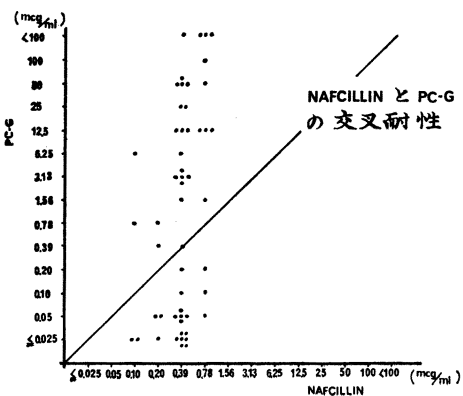


図 3



抗生剤の関節液内への移行は、滑液膜をはじめ関節構成体の病変により左右されると考えられる。本剤を従来の抗生剤に比較すると関節液内への移行は遅く、このためか最高血中濃度に比較して関節液内の最高濃度も低い傾向がみられる。しかし、その反面、筋注後4～6時間後の遅い時期になつて、かなり高濃度を示したことは注目される。

しかし、個体の問題もあり、症例数を重ねて検討する必要がある。

一方、我々は成熟家兎の膝関節内へ50mg/kgの割合で抗生剤を注入し、その血中への移行および関節軟骨や滑液膜の変化を検索中であるが、Nafcillinは表2のように関節内注入時においても、筋注時とほぼ同等に血中への移行が速やかでありかつ高濃度を示した。これに比して、表3のようにKMでは筋注に比較して関節内注入の場合の血中への移行は、やや劣っていた。このように抗生剤の種類によつて、筋注投与の場合の関節内移行の状態、関節内注入の場合の血中への移行の状態がそれぞれ異なることは、興味ある事実であるが、その詳細については目下検討中である。

表2 Nafcillin 50 mg/kg 筋注および膝関節内注入時の血中濃度(家兎 2.5 kg)(mcg/ml)

hr.	0.5	1	2	4	6
筋注	24.5	11.7	5.62	1.70	0.90
膝関節内注入	22.7	10.5	3.20	0.42	trace

(血清希釈)

表3 KM 50 mg/kg 筋注および膝関節内注入時の血中濃度(家兎 2.5 kg)(mcg/ml)

hr.	1	2	4	6
筋注	87.0	36.7	3.20	0.95
膝関節内注入	56.0	24.1	2.60	trace

(血清希釈)

3) 臨床成績

治療対象は、慢性化膿性骨髄炎18例、軟部組織の感染症など5例の計23例である(表4)。

投与法は、成人量 Nafcillin 1日2gとして、1日4回に分け空腹時投与を原則とした。投与期間は最短1週、最長6週間で、投与前および投与期間中は、菌の消長、局所々見、赤沈値、血液所見、尿所見などの検査を施行し経過を観察した。効果判定は、我々の教室の判定基準により判定した。

投与前に菌を検出し得たものはブ菌10例、*E. coli* 1例、ブ菌と *E. coli* の1例、計12例であつた。このうち菌の陰

性化したものは、ブ菌8例、ブ菌と *E. coli* 1例の計9例であつた。

以下代表例について記す。

症例2 48才男子、左胫骨慢性骨膜骨髄炎。発病は38才時、その後無症状に経過してきたが3日前より局所の疼痛および熱感をきたし某医より紹介され来院した。

来院時所見：左胫骨下 $\frac{1}{3}$ の部位に発赤、腫脹、熱感が高度にあり自発痛、圧痛も著明であつた。来院時検査所見は、赤沈値1時間値40mm² 2時間値72mm² CRP+6、白血球数11400、の値であつた。Nafcillinの投与により4日目で自発痛は消失し、投与後1週間で局所の炎症々状は著しく改善され、わずかに歩行時痛を訴えるのみでCRPは陰性化し、白血球数も8300とほぼ正常値に復したが、赤沈値では1時間値21mm²、2時間値50mm²と、なお中等度の亢進を認めた。しかしこれも、投与後2週間では1時間値10mm²、2時間値20mm²と著明な改善をみた。よつて、著効と判定した。

症例5 49才女子、右大腿骨慢性骨膜骨髄炎、13才時発病。20年前、29才時に手術を受けているが術式等詳細は不明である。その後無症状に経過してきたが、4日前より局所の熱感、発赤等の炎症々状をきたし、疼痛高度のため歩行時障害を訴え来院した。

来院時、局所の発赤、熱感、腫脹、圧痛は強度であり検査成績においても、赤沈値1時間値105mm²、2時間値138mm²、白血球数10600、CRP+5の値を示した。投与後3日目に切開を行なつたが、多量の排膿をみ、黄色ブ菌を検出した。感受性検査によれば、PC、MCI-PC等に(卅)であつた。排膿後、疼痛は著しく軽減し、局所の炎症々状も急速に消退した。その後、膿汁の分泌も減少し、投与後4週間で瘻孔の閉鎖をみた。検査成績でも、赤沈値1時間値16mm² 2時間値32mm²、白血球数8100、CRPは陰性化した。切開を加えているので有効と判定した。

投与例23例の効果判定は、著効4例、有効15例、やや有効1例、無効3例で、著効、有効あわせて有効率は82.6%であつた。

4) 副作用

副作用は特別にみられなかつた。

III ま と め

合成ペニシリン Nafcillin の抗菌力、血中および関節液内濃度また臨床成績について検討したところ、以下のごとき結果を得た。

1. 抗菌力；ブ菌53株に対するMICのpeakは、0.39mcg/mlにあり耐性菌は認められなかつた。なお、MCI-PCとの間には交叉耐性を認め、PC-Gとの間には

表 4

No.	症 例	年令 性別	病 名	投与 期間	感染菌	感受性		感染菌の消長	臨床 経過	赤 沈 値		効果	備考
						PC	MCI- PC			投与前	投与後		
1		34才 男	慢性化膿性骨髓炎 急性増悪	4週	<i>Staph. aureus</i>	++	+++	陰 性 化 (投与後1週)	改善	30/60	15/38 (3週)	著効	—
2		48才 男	〃	3〃	/	/	/	/	〃	40/72	10/20 (2週)	〃	—
3		25才 男	〃	2〃	<i>Staph. aureus</i>	-	+++	陰 性 化 (投与後1週)	〃	20/32	13/25 (2週)	有効	切開 排膿
4		28才 男	〃	4〃	〃	-	+++	(〃 4 〃)	〃	30/74	24/50 (4週)	〃	—
5		49才 女	〃	6〃	〃	+++	+++	(〃 2 〃)	〃	105/138	16/32 (4週)	〃	切開 排膿
6		20才 女	〃	2〃	/	/	/	/	〃	20/34	10/20 (1週)	〃	—
7		38才 男	〃	4〃	菌培養 陰 性	/	/	/	〃	57/78	10/28 (3週)	〃	—
8		52才 男	〃	3〃	/	/	/	/	改善	77/105	46/69 (3週)	著効	—
9		29才 女	〃	3〃	/	/	/	/	〃	15/32	7/14 (3週)	有効	—
10		27才 男	〃	6〃	/	/	/	/	〃	5/13	7/17 (6週)	やや 有効	—
11		32才 女	〃	2〃	/	/	/	/	〃	9/21	10/18 (2週)	有効	—
12		41才 男	〃	4〃	<i>Staph. aureus</i>	-	++	陰 性 化 (1週)	〃	10/24	6/10 (4週)	〃	—
13		35才 女	〃	4〃	<i>Staph. epiderm</i>	+	+++	陰 性 化 (3週)	〃	11/25	14/28 (4週)	〃	—
14		22才 男	〃	2〃	/	/	/	/	〃	24/55	12/23 (2週)	〃	—
15		54才 男	〃	3〃	/	/	/	/	〃	10/42	23/58 (3週)	〃	—
16		17才 男	慢性化膿性骨髓炎	3〃	<i>Staph. aureus</i>	+	++	不 変	不変	10/20	10/20 (3週)	無効	—
17		39才 男	〃	4〃	〃	-	+++	混合感染 (ブ菌, グラ ム陰性桿菌)	〃	34/52	31/50 (4週)	〃	—
18		48才 男	〃	4〃	<i>E. coli</i>	-	-	不 変	〃	58/79	33/70 (4週)	〃	—
19		35才 男	化膿性関節炎	3〃	<i>Staph. aureus.</i>	+	++	陰 性 化 (1週)	〃	25/45	33/50 (3週)	〃	—
20		31才 男	左下腿術後化膿創	1〃	<i>Staph. epiderm.</i>	+	++	陰 性 化 (投与後1週)	改善	—	—	著効	—
21		10才 男	右足部蜂窩織炎	2〃	/	/	/	/	〃	—	—	有効	投与量 1.5 g/day
22		18才 女	右頸部蜂窩織炎	3〃	/	/	/	/	〃	43/71	14/34 (3週)	〃	—
23		61才 男	右足趾部異物及び 化膿	3〃	<i>Staph. epiderm. E. coli</i>	-	-	陰 性 化 (投与後2週)	〃	20/38	29/33 (2週)	〃	切開 排膿

交叉耐性はみられなかった。

2. 血中および関節液内濃度；500 mg 筋注後1時間で血中濃度は peak に達し、6時間後でも 0.65 mcg/ml を維持していた。これに反し、関節液内への移行は遅く、投与後4時間で最高値 1.90 mcg/ml の値をみ、6時間後でもなお 1.10 mcg/ml の高値を示した。

3. 臨床成績；慢性化膿性骨膜骨髓炎など23例に投与した結果は著効、有効合せて19例で有効率は82.6%であり、以前、我々が報告した MCI-PC の成績とほぼ同等であった。

著効4例のうち3例は慢性化膿性骨膜骨髓炎の急性増悪例である。このような症例で、著効をみたことは注目すべきであるが、一方、無効例が3例にみられた事は看過できない。これら無効例のうち、1例は腐骨を有するものであり、1例は MCI-PC に耐性の *E. coli* を検出したものである。残る1例は、ブ菌を検出した症例であるが、後にグラム陰性桿菌の混合感染をきたした。

このように無効となるような原因は、種々推定されるが我々が再三述べているように、抗生物質単独での効果の限界を示しているものである。しかしながら、投与例が少数のため即断はさしひかえるべきであるが、著効例がある反面、ほぼ同数の無効例をみたことは、投与時血中濃度のバラツキがあるとの報告があることを考え合わせ、はなはだ興味がある。

なお、慢性の骨膜骨髓炎に対する長期使用の有効性であるが、我々は2～4週間の投与例が大部分であり、6週間投与の1例しか経験していないので、慢性骨膜骨髓炎に対する長期投与の効果については断定することはできない。しかし、腐骨を有する症例や限局性骨病巣のみとめられる慢性例では、前述したごとく、抗生物質の投与のみによつて、その治療効果を期待することは困難と思われる。

以上、Nafcillin は整形外科領域の感染症とくに PC-G 耐性ブ菌感染症には、試みる価値のある抗生物質と思われる。

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 : p 369~378
- 2) KLEIN, J.O.; M. FINLAND & C. WILCOX: Nafcillin-antibacterial action, *in vitro* and absorption and excretion in normal young men. *American J. of Medical Science* 246 : 10~26, 1963
- 3) WESTERMAN, G.; P. MA, R. DYKYI, Y. MAPP, D. WINSTIN & J.H. NODINE: Human *in vivo* kinetics of penicillinase activity against penicillin G, methicillin, and nafcillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1964 : p 321~328
- 4) YURCHENCO, J.A.; M.W. HOPPER & G.H. WARREN: Therapeutic activity of semisynthetic penicillin Wy-3277 in experimental infection in mice. A comparative study with penicillin G, methicillin, and oxacillin. *Antibiot. & Chemoth.* 12 : 534~544, 1962
- 5) HOPPER, M.W.; J.A. YURCHENCO, A.GILLEN & G.H. WARREN: Duration of therapeutic effectiveness of nafcillin compared with potassium penicillin G, methicillin and oxacillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1962 : p 362~368
- 6) WALKENSTEIN, S.S.; R. WISER, E. LEBOUTILLIER, C. GUDMUNDSEN & 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
- 7) PETER VICK: Concentration of sodium nafcillin in pathological synovial fluid. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1962 : p 379~383.
- 8) CHRISTOPHER M. MRINT: Clinical status of nafcillin. *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* 1964 : p 285~291
- 9) 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 & chemotherapy* 1963: p 299~304
- 10) 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 & Chemotherapy* 1964 : p 237~249
- 11) WARREN, G.H. & J. GRAY: Influence of nafcillin on the enzymic lysis of *Staphylococcus aureus*. *Can. J. Microbiol.* 13: 321~328, 1967
- 12) 朝日弘正, 他: 整形外科領域における新合成ペニシリン (MCI-PC) の使用経験. *Chemotherapy* 12 (Suppl) : 83~95, 1964
- 13) 中沢昭三: 抗生物質の基礎知識
- 14) 伊丹康人, 他: Doxycycline の整形外科領域における使用経験. *Chemotherapy* 17 : 311~315, 1969

CLINICAL EXPERIENCE OF NAFICILLIN IN ORTHOPEDIC SURGERY

YASUTO ITAMI, HIROSHI UENO, TERUYA OTO, YOSHIHIRO SUGIYAMA,
MUNEHICO YOSHIDA, MASATO NISHIKAWA and RIUICHIRO HAYASHI

Department of Orthopedic Surgery, Jikei University, School of Medicine

On Nafcillin, a new antibiotic in Japan, we performed laboratory and clinical studies in the orthopedic infectious disease.

With 53 strains of *Staph. aureus* isolated from the patients of osteomyelitis, the sensitivities to Nafcillin (NF-PC), MCI-PC and PC-G were measured by the plate dilution method.

The MIC values of NF-PC were 0.10 to 1.59 mcg/ml (Peak 0.39 mcg/ml), and PC-G resistant strains were sensible to NF-PC.

A 500 mg intramuscular dose developed a peak serum level at 1 hr. (7.9 mcg/ml), and a peak synovial fluid level at 4 hr. (1.90 mcg/ml).

18 cases of chronic osteomyelitis and 5 cases of subcutaneous infection were treated with NF-PC.

The results were excellent in 4 cases, good in 15 cases, fair in 1 case and had no effect in 3 cases, of chronic osteomyelitis. Side effect was not found in all cases.