

Nafcillin の基礎的臨床的研究

— 産婦人科領域 —

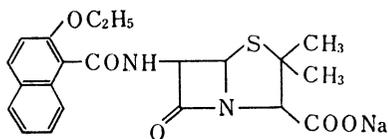
水野重光・松田静治・森 操七郎

丹野幹彦・上山卓也

順天堂大学医学部産婦人科学教室

はじめに

近年 Penicillinase 耐性の半合成 PC が次々と開発されるなど PC 系薬剤の進歩発達には著しいものがあるが、米国 Wyeth 社で開発された Nafcillin (NF-PC) は下記の如き化学構造を有し、各種のグラム陽性球菌、グラム陰性球菌、殊に耐性ブドウ球菌（ブ菌）に強い抗菌作用を示すと言われ、且つ isoxazoly-PC と同様殺菌的に作用し、経口投与後の吸収が良好な事が報告されている。



Sodium 6-(2-Ethoxy-1-naphthamido) Penicillanate

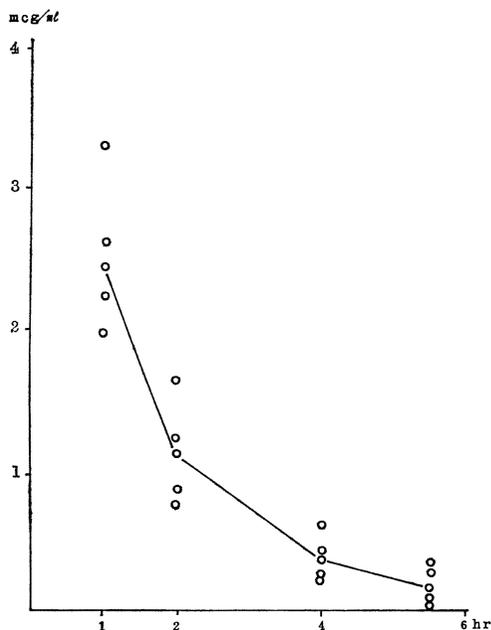
本剤が発見されたのは、1960年で、その発見の早い割には、本邦で未だ検討されていなかったが、今回吾々は本剤を産婦人科領域に臨床応用を試みる機会を得たので基礎実験の成績とあわせて以下報告する。

基礎的研究

1. 感受性試験成績

主として化膿巣、性器より分離した黄色ブ菌44株を用い、NF-PC に対する感受性試験を日本化学療法学会標準法案に基づき、Heart infusion 寒天平板を用いた倍数稀釈法により施行し、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。さらに、同時に Penicillin G (PC-G), Methyl

図1 Nafcillinの血中濃度 (500mg 経口投与)



時間	1	2	4	6
分散	1.96 ~ 3.25	0.84 ~ 1.62	0.21 ~ 0.60	0 ~ 0.32
平均	2.44	1.10	0.38	0.15

表1 Staphylococcus aureus の感受性分布 (44株)

薬 剤	MIC (mcg/ml)										
	≤0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
PC-G		5	2	2	5	5	8	2	4	1	10
MPI-PC	4	22	16	2							
MFI-PC	6	30	7	1							
Nafcillin	5	22	16	1							

phenylisoxazolyl PC (MPI-PC), Methylchlorofluorophenylisoxazolyl PC (MFI-PC) に対する感受性試験もあわせ行ない、本剤との比較を試みた。

成績は表 1 に示す通りで、本剤の感受性分布は、0.09 ~ 0.78 mcg/ml の間にあり、MIC 0.19 mcg/ml を示すものが半数の株に認められた。他の PC との感受性比較では、本剤と MPI-PC とでは殆んど同じ感受性相関が認められ、勿論 PC-G の耐性株はすべて NF-PC に高度感受性を示した。なお他に *Streptococcus faecalis* 3 株の MIC はすべて 50 mcg/ml であった。

2. 吸収, 排泄, 体液移行

(1) 血中濃度

健康成人 4 例に早朝空腹時、NF-PC 500mg を 1 回経口投与し、1, 2, 4, 6 時間後に採血、*Staph. aureus* 209 P を検定菌とする鳥居、川上の重層法により血中濃度を測定した。Standard curve は buffer 希釈を行なった。

成績は図 1 の如く、1 時間値が peak で、平均 2.44 mcg/ml、2 時間値平均 1.10 mcg/ml で以下急速な濃度の低下をみた。

(2) 尿中排泄

本剤 500 mg 投与後の尿中排泄状態をみると、4 症例において 6 時間迄にそれぞれ 3.8%, 10.0%, 11.1%, 4.5% と排泄され、ばらつきがみられる。いずれも尿中排泄は少なく、結局平均 6 時間迄の回収率は 7.3% である (図 2)。

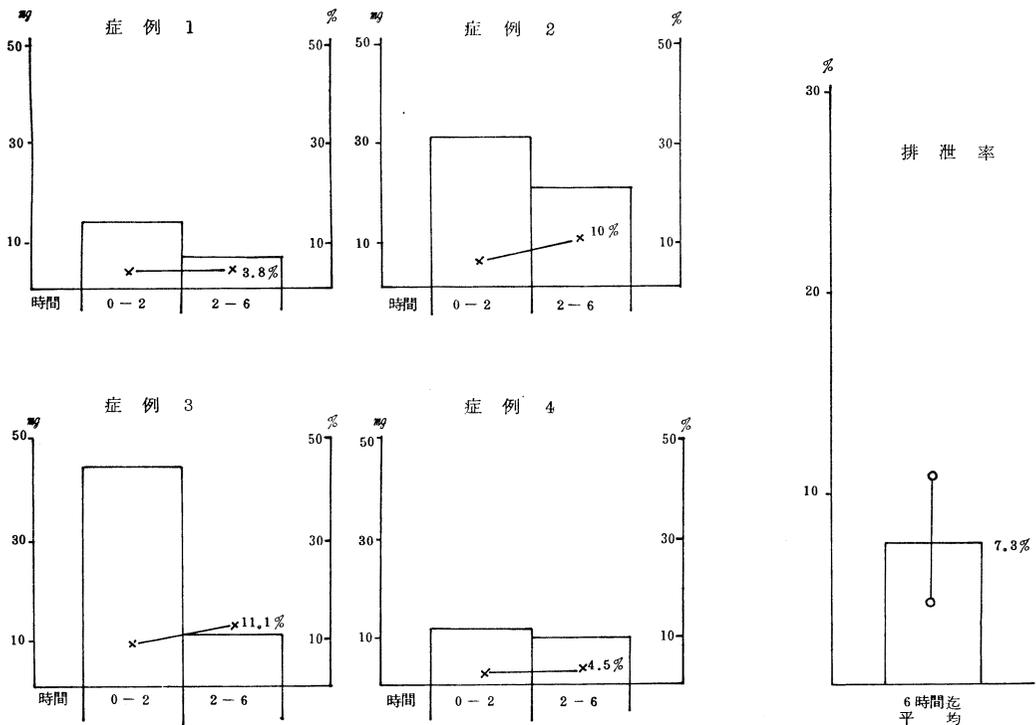
(3) 臍帯血, 羊水移行

妊娠 40 週間後の正常分娩 9 例を対象に、分娩前本剤

表 2 臍帯血, 羊水移行 (mcg/ml)

症例	投与方法 経口 1 回	採取迄の 時間	母体血	臍帯血	羊 水
1	500mg	1.0	0.55	0.16	0.36
2		8.0	0	0	
3		0.50	2.15	0.27	
4		5.30	0.32	0.18	
5		4.20	0.30	痕跡	
6		3.15	0.42	0.07	
7		2.45	0.54	0.52	
8	1000mg	1.50	2.88	0.96	0.39
9		3.45	1.02	0.27	

図 2 尿 中 排 泄 (500 mg 経口投与)



500 mg および 1000 mg を 1 回経口投与し、児娩出時に臍帯血を採取し、同時に採血した母体血との濃度比較を試みた。一部の例では羊水を採取し、濃度移行を検討した。投与後材料採取迄の時間は50分～8時間である。

成績は表2に示す通りで500 mg 投与の場合50分で臍帯血中に本剤の移行がみられ、3～4時間以降、移行が少なくなり、8時間後は母児双方とも測定不能であった。1000 mg 投与時も、1時間50分例が3時間45分例に比べて臍帯血移行が高い。一般に臍帯血中へは母体血の平均 $\frac{1}{4}$ の濃度移行がみられる。羊水中移行の検討は3例にすぎないが、臍帯血中より高濃度のものがあり、相対的に臍帯血に比べかなり移行がよいようである。

(4) 乳汁内移行

正常褥婦4例に500 mg 1回経口投与し、1, 2, 4, 6時間後の乳汁内濃度を上記の方法により測定したが、移行は他の合成PCと類似し、一般に低い傾向がみられた。即ち1時間後には証明されず、2時間以後も0.11 mcg/ml を越える濃度は得られず全体に低く、且つ平坦な濃度曲線が得られた(表3)。

表3 乳汁移行 (500 mg 経口投与)

症例	濃度 (mcg/ml)			
	1	2	4	6
1	0	0.08	0.10	0.07
2	0	0.07	0.07	0.09
3	0	0.10	0.09	0.08
4	0	0.11	0.11	0.08

臨床成績

NF-PC を骨盤内感染症、外性器感染症、感染予防例など計22例に使用した。投与量は1日量として2.0 g (1回500 mg 6時間毎4回) を最も多く用い、その他1日1.0 g (1回250 mg 宛4回)、1.5 g (1回500 mg 宛3回) の投与を行なった例もある。

成績は表4、表5の通りである。

1. 骨盤内感染症

産褥子宮内感染、子宮付属器炎、子宮内膜炎、骨盤腹膜炎、炎症性付属器腫瘍など7例に本剤を使用した。投与量は1日2.0 g のもの6例、1.0 g 1例である。成績は上記症例に4～5日間(8.0 g ～ 10.0 g) 投与し、有効5例、無効2例の結果を得た。疾患別では子宮付属器炎は4例共有効で、有効例は発熱、その他の自覚症状(下腹痛他)、子宮および子宮付属器の局所々見、白血球数などが数日後に改善徴候が認められた。症例1の産褥子

宮内感染例は、産褥3日目より発熱を見、悪露悪臭を呈した例(微弱陣痛、鉗子分娩後)で子宮内から *Peptostreptococcus* と、*Staph. epidermidis* が分離された。本例は、NF-PC 投与3日目に解熱し、子宮体部痛も消失し、悪露性状も漸次好転した。しかし子宮癌再発進行例で骨盤腹膜炎、子宮房結合織炎をおこし、同時に鼠径部に膿瘍を形成した症例6では、本剤の効果が認められなかった。即ち発熱がつづき、膿汁排泄(起因菌は *Bacteroides* が主で、他に *Staph. epidermidis* 少数) がとどまらず、臨床経過に好転が得られなかったものである。

2. 産褥乳腺炎

発熱、乳房痛および乳房の発赤、腫脹を有する2例の産褥乳腺膿瘍(起因菌はいずれも、*Staph. aureus*) に1日量2.0 g、4～5日投与し、小切開を併用した結果全例に効果が認められた。起因菌の本剤のMICは、0.19～0.39 mcg/ml であつた。

3. 外性器感染症、術創化膿

バルトリン腺炎、外陰膿瘍、術創化膿、外陰潰瘍など7例に3～5日本剤を使用した。起因菌は帝切後の創化膿などでは、*Staph. aureus* と *E. coli* が、外陰膿瘍、バルトリン腺膿瘍では *Peptococcus* や *Bacteroides* など嫌気性菌が分離された。成績は創化膿では2例中1例が有効、バルトリン腺の炎症では2例中1例が有効、他は切開に至り、外陰膿瘍の2例はいずれも有効で、外陰潰瘍には無効であつた。以上7例のうち4例に効果を認めたことになる。

4. 尿路感染症

球菌を起因とする下部尿路感染症(膀胱炎)3例に3～4日間(4.0～6.0 g)本剤を使用した。成績はいずれも有効で、膀胱症状は2～3日で消失している(検出菌のMICは0.19 mcg/ml)。

5. その他

早期破水、子宮内胎児死亡例や帝切術後症例の感染予防として、本剤1日1.0 g を使用した2例がある(症例20, 21)。その他生後3日目で発熱、胸部レ線像で新生児肺炎を疑わしめた新生児(3000 g)に、20 mg/kg/day の筋注(分2)4日間使用し、奏効した症例を経験した。本例のみはNF-PCの筋注剤を用いた(症例22)。

6. 治療成績の総括

以上の成績をまとめると感染予防、新生児症例を除いた19例中14例が有効で、有効率は73.7% (無効5例)で

表4 Nafcillin の臨床成績

症例	氏名	年齢	病名	投与法			経過	効果	副作用	検出菌ほか
				1日量 (経口)	日数	総量g				
1	M. N	26	産褥子宮内感染	2.0g (500×4)	4	8.0	発熱, 子宮体部圧痛↘	+	-	<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Staph. epiderm.</i>
2	Y. M	24	右子宮付属器炎	2.0 (//)	4	8.0	発熱 38°C, 下腹痛↘ 付属器圧痛→	+	悪心	
3	K. N	38	両側子宮付属器炎	1.0 (250×4)	4	4.0	両側付属器 圧痛, 抵抗→↘	+	-	
4	M. T	25	左子宮付属器炎 子宮内膜炎	2.0 (500×4)	5	10.0	軽熱, 左子宮付属器, 子宮 体部圧痛, 下腹痛→↘	+	-	
5	Y. K	29	右子宮付属器炎	2.0 (//)	4	8.0	軽熱, 下腹痛 付属器圧痛, 抵抗→↘	+	-	抗炎症剤併用
6	M. T	53	骨盤腹膜炎, 大腿 鼠径部膿瘍	2.0 (//)	4	8.0	発熱, 膿瘍形成(皮下) →	-	-	<i>Bacteroides</i> <i>Staph. epid.</i>
7	E. U	27	右炎症性付属器腫瘍 子宮内膜炎	2.0 (//)	5	10.0	下腹痛, 右付属器鶏卵 大圧痛著明→	-	-	

表5 Nafcillin の臨床成績

症例	氏名	年齢	病名	投与法			検出菌	効果	副作用	備考
				1日量	日数	総量				
8	F. K.	24	右産褥乳腺膿瘍	2.0	4	8.0	<i>Staph. aureus</i>	+	-	3日後解熱, 切開 (0.39 mcg/ml)
9	S. E.	22	左産褥乳腺膿瘍	2.0	5	10.0	<i>Staph. aureus</i>	+	-	2日後切開併用 (0.19 mcg/ml)
10	C. Y.	29	術創化膿(帝切後)	2.0	4	8.0	<i>Staph. aureus</i> , <i>E. coli</i>	+	-	発赤, 膿汁↘ (0.09 mcg/ml)
11	T. T.	20	バルトリン腺膿瘍	2.0	3	6.0	<i>Peptococcus</i> , <i>Bocteroides</i>	-	-	切開
12	K. T.	31	バルトリン腺炎	2.0	5	10.0		+	-	発赤, 腫脹, 疼痛↓
13	S. T.	25	外陰膿瘍	2.0	5	10.0	<i>Staph. epid.</i> , <i>Peptococcus</i>	+	-	抗炎症剤併用
14	T. T.	36	会陰部創化膿	1.5	3	4.5	<i>Staph. aureus</i> , <i>E. coli</i>	-	悪心	切開
15	M. T.	28	外陰膿瘍	2.0	3	6.0	<i>Peptococcus</i>	+	-	小切開併用
16	N. N.	40	外陰潰瘍	2.0	5	10.0		-	-	発赤, 疼痛→
17	K. A.	28	膀胱炎	1.5	4	6.0	<i>Staph. epider.</i>	+	-	Trias →消失 (0.19 mcg/ml)
18	T. O.	41	//	1.0	4	4.0	<i>Staph. epider</i> , <i>Enterococcus</i>	+	-	>10 ⁵ /ml (//)
19	Y. M.	26	//	2.0	3	6.0	<i>E. coli</i> , <i>Staph. epid.</i>	+	-	>10 ⁵ /ml
20	T. K.	28	早期破水子宮内胎児 死亡, 感染予防	1.0	5	5.0		+	-	
21	N. S.	27	帝切術後感染予防 (早期破水)	1.0	4	4.0		+	-	
22	T. S.	5日	疑肺炎 (10mg/kg×2)	60mg	4	240mg		+	-	新生児(筋注)

あつた。投与量からみた場合、1日20g投与群で15例中11例に効果が認められた。

7. 副作用

本剤投与による副作用として2例に服用後悪心を訴えるものがみられたが、服用中止する程には至らなかつた。即ち発疹や特記すべき胃腸障害を認めなかつたことに成る。次に症例1, 5, 7, 13について本剤投与前後の肝機能(MG, SGOT, SGPT, アルカリフォスファターゼ)や腎機能検査(尿蛋白, BUN)を行なつてみたが、いずれも特記すべき変化が認められなかつた。

ま と め

化学療法の発達に伴ない耐性菌感染症の増加もまた臨床各分野で報告、指摘されるに至り、この対策として新抗生物質の探求が著しいが、なかでも合成PCの開発、進歩には目覚ましいものがある。茲に登場したNF-PCは従来の合成PCと抗菌スペクトルを同じくしているがブドウ球菌にはMIC 0.19 mcg/mlに感受性の山を有し、特に耐性ブドウ球菌に感受性効果をもつ事を立証した。本剤の血中濃度は500mg経口投与で比較的速く吸収され、1時間で平均2.44 mcg/mlの値を示すが、濃度の低下も又一般に早い。尿中への排泄も、6時間迄に平均7.3%と少ない。

さらに本剤は、臍帯血、羊水中にも移行が証明されるが、乳汁内移行は、他の合成PCと同じく低濃度である。臨床応用の成績として感染予防、新生児症例を除き骨盤内感染症、外生殖器感染症、尿路感染症など計19例に本剤を使用し、うち14例に効果を認め、有効率は73.7%である。副作用は特記すべきものを認めていない。

参 考 文 献

- 1) ROSENMAN, B.S. & G. H. WARREN: Comparative *in vitro* activity of semisynthetic penicillins nafcillin and oxacillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1962: p 369~378
- 2) KLEIN, O.J. & M. FINLAND: Nafcillin-Antibacterial action *in vitro* and absorption and excretion in normal young men. *American J. Medical Science* 246: 10~26, 1963
- 3) HOPPER, W.M.; 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
- 4) SIDNEY, W.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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NAFICILLIN IN GYNECOLOGICAL FIELD

SHIGEMITSU MIZUNO, SEIZI MATSUDA, SOHICHIRO MORI,
MAKIHICO TANNO & TAKUYA UHEYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Juntendo University

Laboratory and clinical studies on Nafcillin, a semisynthetic penicillin, were made and the results obtained were summarized as follows:

1. The sensitivity of clinically isolated Staphylococci to Nafcillin was less than 0.78 mcg/ml in terms of the minimum inhibitory concentration, and all of the penicillin G resistant strains were also highly sensitive to Nafcillin, as in the case of methylphenylisoxazolylpenicillin.
2. Serum levels of Nafcillin after a single oral administration of 500 mg reached the maximum, being 2.44 mcg/ml, at an hour and then decreased rapidly. 7.3% of the administered dose on the average was recovered in urine within 6 hours.
3. The level of Nafcillin in umbilical cord blood after oral administration was about 1/4 of maternal blood, and that in amniotic fluid was somewhat higher than in the cord blood. The concentration in mother's milk was generally low and never exceeded 0.11 mcg/ml at any time after administration.
4. Twenty-two cases of genito-urinary tract infections, including three cases of prophylactic usage, were treated with Nafcillin, and of 19 cases fourteen patients, 73.7%, were successfully cured with mostly 2 g q.i.d. of Nafcillin.
5. There were two cases, complaining of nausea, which were durable to continuous therapy. No significant changes attributable to Nafcillin were observed in renal and hepatic function in 4 cases tested.