

Flucloxacillin の基礎的臨床的研究

真下啓明・加藤康道・斉藤 玲・松本義孝・桜庭喬匠・

田中一志・松井克彦・出内秀人・矢島 戢

北海道大学第二内科

英国の Beecham 研究所で開発された Flucloxacillin (MFI-PC) は isoxazolyl 系合成 penicillin で、とくに Diclloxacillin (MDI-PC) に類似し、その Cl 基 1 個が F 基に置換されたものである。本剤の抗菌スペクトルはグラム陽性菌、とくに耐性ブ菌にあつて他の PC 剤同様に、殺菌的に作用するといわれる。われわれは、本剤について基礎的臨床的検討を行なつたので報告する。

1. 病巣分離の黄色ブ菌に対する抗菌力

実験方法

病巣より分離した黄色ブ菌57株について、平板希釈法で MIC を調べた。使用培地は Heart infusion 寒天培地 (pH 7.2) を用い、Tryptosoy broth 24時間培養菌液 1 白金耳を画線塗抹し、37°C 1 昼夜培養後、肉眼的集落発生の有無で判定した。濃度系列は、100 mcg/ml から 2 倍希釈で 0.1 mcg/ml までとした。同時に PC-G についても MIC を測定して比較した。

実験結果 (Tab. 1)

MIC 0.4 mcg/ml が34株で、全体の60%をしめた。ついで 0.2 mcg/ml が15株であつた。全株が 1.6 mcg/ml 以下にあつた。PC-G については 1.6 mcg/ml 以下は 6 株で、全体のわずか10%であつた。100 mcg/ml 以上が26株も含まれていた。なお *Staph. aur.* 209 P 株は 0.4 mcg/ml であつた。

2. 蛋白結合率と濃度測定方法の検討

実験方法

a) ウシ血清を用い、セロファン透析法で、血清を内液とし、buffered salt solution (BSS) pH 7.0 を外液として 4°C 48 時間透析したのち、外液の残存力価を測定した。外液中濃度は20および 5 mcg/ml とした。MFI-PC の他、MDI-PC, MCI-PC, MPI-PC, PC-G などについても検討を行なつた。

Table 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to MFI-PC and PC-G (Plate dilution method)

| | No. of strains | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | | | | |
|--------|----------------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|----|----|-----|-------|
| | | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.2 | 6.3 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | > 100 |
| MFI-PC | 57 | 2 | 15 | 34 | 5 | 1 | | | | | | | |
| PC-G | 60 | 3 | | 1 | 1 | 1 | | 2 | 1 | 11 | 7 | 7 | 26 |

b) 濃度測定は溶連菌 S-8 株を用いた鳥居・川上の重層法によつた。標準曲線について、血清希釈と buffer 希釈とで差の有無を検討した。血清はウシ血清を用い、25 mcg/ml から 4 倍希釈で、0.1 mcg/ml まで buffer は BSS を用い、100 mcg/ml から 4 倍希釈で 0.1 mcg/ml までとした。MFI-PC, MDI-PC, MCI-PC, MPI-PC の 4 剤について比較した。なお、以下の実験の濃度測定は本法にしたがつた。

実験結果

a) 結果は、Tab. 2 に示した。2 濃度の平均でみると、MFI-PC 71.6%, MDI-PC 72.4%と、この 2 剤が蛋白結合率が高く、MCI-PC 57.1%, MPI-PC 55.5%, PC-G は37.7%であつた。

Table 2 Protein binding of penicillins (Cellophane-bag dialysis)

| | 20 mcg/ml | 5 mcg/ml | mean |
|--------|-----------|----------|-------|
| MFI-PC | 83.8% | 59.4% | 71.6% |
| MDI-PC | 75.7% | 69.1% | 72.4% |
| MCI-PC | 65.2% | 48.9% | 57.1% |
| MPI-PC | 61.0% | 50.0% | 55.5% |
| PC-G | 42.9% | 32.4% | 37.7% |

b) 結果は Fig. 1 に示した。MFI-PC, MDI-PC は、ともに血清希釈と BSS 希釈の間に、著明な阻止帯の長さに差を認めた。MCI-PC, MPI-PC はその差は少なかつた。

3. ヒトの血中濃度と尿中排泄

実験方法

腎機能正常な成人 3 例について、250 mg 1 回経口投与後、30分より 6 時間までに経時的に採血し、尿は 6 時間

まで毎2時間ずつ著尿した。血中濃度の測定には Standard として血清稀釈と BSS 稀釈を用いた。

実験結果 (Tab. 3)

血中濃度は3例の平均値で、最高は4時間で血清稀釈で 3.90 mcg/ml, BSS 稀釈で 0.85 mcg/ml であつた。6時間でなお測定可能であつた。尿中濃度は 41~290

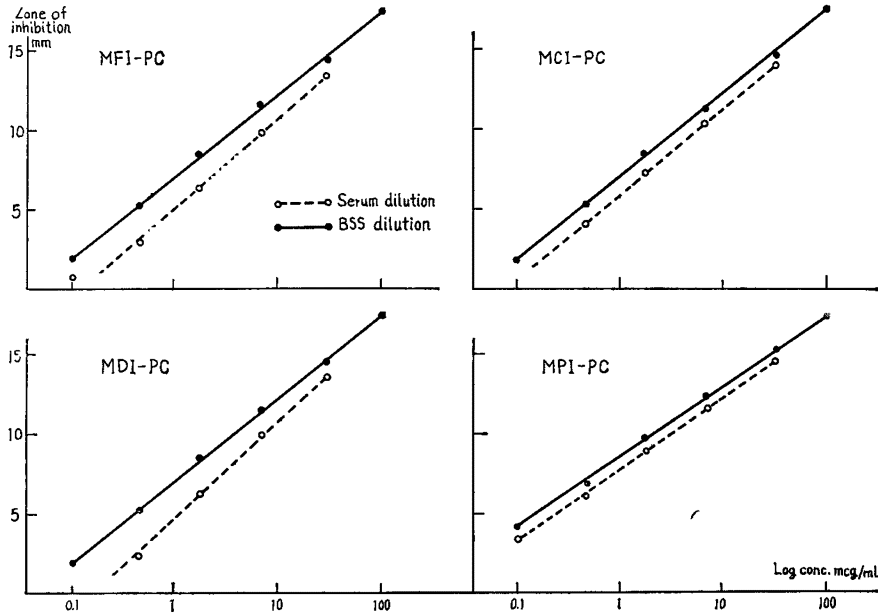


Fig.1 Effect of serum and BSS dilution on inhibition zone

Table 3 Serum concentration and urinary excretion of MFI-PC after single 250 mg oral administration in adults

a) Serum concentration (mcg/ml)

| | 1/2 | | 1 | | 2 | | 4 | | 6 hr. | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|
| | S § | B* | S | B | S | B | S | B | S | B |
| A | 1.25 | 0.25 | 2.00 | 0.42 | 4.00 | 0.85 | 3.60 | 0.77 | 0.45 | 0.11 |
| B | 1.00 | 0.20 | 1.45 | 0.29 | 1.60 | 0.32 | 4.50 | 0.10 | 1.45 | 0.29 |
| C | 0.26 | 0.05 | 0.64 | 0.12 | 1.20 | 0.23 | 3.60 | 0.78 | 0.64 | 0.12 |
| mean | 0.84 | 0.17 | 1.36 | 0.28 | 2.27 | 0.47 | 3.90 | 0.85 | 0.84 | 0.17 |

§ : Serum standard

* : Buffer standard

b) Urinary excretion

| | 2 | | 4 | | 6 hr. | | total | |
|------|--------------|-------------|-------|----------|-------|----------|----------|------|
| | Conc. mcg/ml | Recovery mg | Conc. | Recovery | Conc. | Recovery | Recovery | % |
| A | 60 | 18.0 | 175 | 15.8 | 60 | 15.0 | 48.8 | 19.5 |
| B | 85 | 4.7 | 160 | 2.4 | 290 | 7.3 | 14.4 | 5.8 |
| C | 41 | 5.3 | 60 | 17.4 | 115 | 11.5 | 34.2 | 13.7 |
| mean | 62 | 9.3 | 181.7 | 11.9 | 155 | 11.3 | 32.5 | 13.0 |

Table 4 Half-life, rates of removal and clearances of penicillins in the dog

| | Half-life in serum (hour) | Rates of removal from | | | Clearances from (ml/min) | | |
|--------|---------------------------|-----------------------|-------|------|--------------------------|-------|------|
| | | Serum | Urine | Bile | Serum | Urine | Bile |
| MFI-PC | 0.6 | 1.17 | 0.54 | 0.13 | 109.2 | 50.0 | 12.1 |
| MDI-PC | 0.8 | 0.84 | 0.17 | 0.06 | 247.0 | 45.5 | 16.0 |
| PC-G | 0.7 | 1.0 | 0.7 | 0.03 | 100.9 | 69.7 | 2.6 |
| CB-PC | 0.81 | 0.86 | 0.59 | 0.03 | 133.2 | 88.4 | 3.98 |

mcg/ml で、回収率は6時間までで平均13.0%であった。

4. イヌの血中濃度と尿中、胆汁中排泄および各減少率と各クリアランス値

実験方法

イヌを Thiopental Na 麻酔下開腹し、総胆管にポリエチレン管を挿入して胆汁を、またカテーテルにより尿を採取出来るようにし、MFI-PC 15 mg/kg を静注後、経時的に股静脈血、尿および胆汁を採取した。測定に際しては、血清はそのまま、尿および胆汁は10倍希釈した。なお血清は、standard に血清希釈と BSS 希釈を用いた。

実験結果 (Fig. 2, Tab. 4)

血中濃度は血清希釈の standard で15分 44.0 mcg/ml で、以後漸減し、3時間で 1.6 mcg/ml であった。BSS 希釈の standard で15分 32.0 mcg/ml で3時間で0.85 mcg/ml であった。胆汁中濃度は60分が最高で、2,700 mcg/ml と非常に高値を示し、3時間で 440 mcg/ml であった。血中濃度にくらべ100倍以上の濃度であった。胆汁中の回収率は、3時間までで6.1%であった。尿中濃度は 230~560 mcg/ml で、回収率は3時間までで25.2%であった。

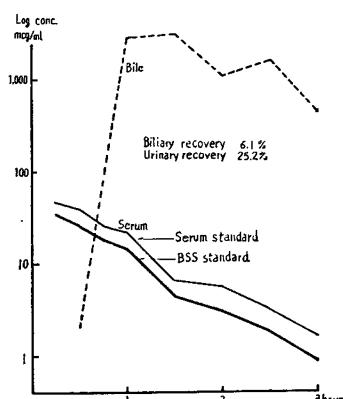


Fig 2 Serum concentration, biliary and urinary excretion of MFI-PC following 15mg/kg intravenously in the dog.

これらの結果から、血中半減時間 (T/2), 各減少率 (K), 各クリアランス値 (C) を算出した¹⁾。T/2は0.6時間で PC-G²⁾ とほぼ同じ値であった。減少率 Ks は 1.17, Kr は 0.54, Kb は 0.13 であった。特長としては Kb が MDI-PC³⁾, PC-G, CB-PC⁴⁾ などの PC 剤にくらべて大きいことで、胆汁からの排泄量が多いことが予想される。クリアランス値は Cs 109.2 ml/min, Cr 50.0 ml/min, Cb 12.1 ml/min であった。Cr は他の PC 剤同様に大きい値である。Cb は MDI-PC と近似しており、PC-G, CB-PC より大きい値であった。

5. ラットの組織内濃度

実験方法

Wistar 雌雄ラットに MFI-PC 100 mg/kg を経口投与後、30分、1, 2, 4時間に断頭致死させ、血漿、肝、腎、肺、脾の濃度を測定した。測定に際して、血漿はそのまま、他の組織は BSS で5倍希釈エマルジョンとし、遠沈上清を用いた。なお、standard はすべて BSS 希釈を用いた。

実験結果 (Tab. 5)

血漿は1時間が最高で、0.65 mcg/ml で、4時間では測定不能であった。肝は30分が最高で、6.8 mcg/g で、4時間でも 0.95 mcg/g であった。腎は1時間が最高で、6.1 mcg/g で、4時間では痕跡程度であった。肺、脾はほとんど測定できなかつた。組織濃度の比較では、肝>腎>血漿>肺>脾の順であった。

Table 5 Plasma and tissue concentration of MFI-PC after oral administration 100 mg/kg in rats

| | (mcg/ml or g) | | | |
|--------|---------------|-------|------|-------|
| | 1/2 | 1 | 2 | 4 hr. |
| Plasma | 0.23 | 0.65 | 0.15 | — |
| Liver | 6.8 | 6.2 | 3.7 | 0.95 |
| Kidney | 2.1 | 6.1 | 1.42 | trace |
| Lung | trace | trace | — | — |
| Spleen | — | — | — | — |

6. PC-G との免疫学的交叉性について

実験方法

Bovine-gamma-globulin (BGG) と MFI-PC との複合体を作製し抗原とした⁵⁾。蛋白との結合比は pen-amaldate 法によつた。抗血清は Benzyl-penicilloyl-human-gamma-globulin 複合体 (BPO-HGG) と Complete Freund's adjuvant でウサギを感作して anti-BPO-HGG を得た。免疫学的交叉反応は、定量沈降反応により最大沈降蛋白量をもとめ、PC-G を 100 とし、他の PC 剤はその比で表わした。

Table 6 Immunological cross-reactivity of penicillins with anti-BPO

| Antigen (BGG-conjugates) | Antibody precipitated (%) (Anti-BPO-HGG) |
|-----------------------------|---|
| PC-G (40)* | 100.0 |
| MFI-PC (13) | 54.9 |
| MPI-PC (26) | 70.4 |
| MDI-PC (29) | 51.9 |

* : The number of hapten groups per molecule

実験結果

BGG 1 mol 当りに結合した MFI-PC は13個であつた。PC-G の40個にくらべて少ないが、抗原として特に影響はないと考える。沈降蛋白量の比は PC-G 100%に對して MFI-PC は54.9%であつた。MPI-PC⁶⁾ 70.4%、MDI-PC⁵⁾ 51.9%で、MDI-PC と近似した値であつた。

7. 臨床成績

急性肺炎 4 例、気管支肺炎 2 例、急性気管支炎 1 例、肺癌の混合感染 1 例、扁桃腺炎 5 例、アングーナ 1 例、蜂窩織炎 1 例、胆のう炎 1 例、胆道感染 1 例、急性膀胱炎 3 例の計20例の各種感染症について、MFI-PC を投与して臨床効果をしらべた (Tab. 7)。これらの症例は北大第二内科および関連病院の症例である。投与量は1日 0.5~2.0 g で、投与期間は 3~28日間である。効果の効定は細菌学的所見と臨床症状により、著効(卍)、有効(卅)、やや有効(+)、無効(-)の4段階とした。著効7例、有効8例、やや有効3例、無効2例であつた。急性肺炎 4 例で1例が著効であつたが、2例は有効で、この2例では効果の発現がやや遅い感じを受けた。無効の1例は軽い心不全の合併があつたが20日間の使用でレ線所見の改善も少なく、また臨床症状も持続していた。投与

Table 7 Clinical effect of MFI-PC

| No. | Name | Age | Sex | Bw. | Diagnosis | Bacteriological finding | Dosis g×d | Clinical effect | Side effect | |
|-----|-------|-----|-----|-----|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------|-----------------|-------------|--------------------|
| 1 | H. K. | 31 | F | 50 | Acute pneumonia | <i>Staph.</i> | PC-G + | 1.0 × 17 | ++ | — |
| 2 | M. N. | 40 | M | 58 | " | <i>Staph. aur.</i> | PC-G — | 0.75 × 21 | ++ | — |
| 3 | S. T. | 20 | M | 65 | " | <i>β-strepto.</i> | PC-G ++ | 0.75 × 14 | +++ | — |
| 4 | K. I. | 51 | F | 43 | " | <i>α-strepto.</i> <i>Neisseria</i> | | 0.5 × 20 | — | — |
| 5 | K. S. | 39 | M | 75 | Bronchopneumonia | <i>Pneumoc.</i> | PC-G +++ | 1.0 × 16 | +++ | — |
| 6 | T. M. | 34 | M | | " | | | 0.75 × 17 | ++ | — |
| 7 | K. Y. | 31 | M | | Acute bronchitis | | | 0.75 × 3 | +++ | — |
| 8 | Y. M. | 62 | F | 46 | Carcinoma of lung Superinfection | <i>α-strepto.</i> <i>Candida</i> | PC-G +++ | 1.0 × 23 | + | — |
| 9 | S. S. | 28 | M | | Tonsillitis | | | 1.0 × 3 | ++ | — |
| 10 | Y. I. | 36 | M | 65 | " | <i>Staph. aur.</i> | | 1.0 × 6 | +++ | — |
| 11 | K. I. | 31 | M | | " | <i>α-strepto.</i> | | 1.0 × 6 | ++ | — |
| 12 | T. S. | 39 | F | | " | G(+)cocci | | 1.0 × 4 | +++ | — |
| 13 | K. Y. | 31 | M | | " | | | 0.75 × 4 | +++ | — |
| 14 | K. T. | 25 | M | 60 | Angina | <i>Staph. aur.</i> | PC-G — | 0.5 × 4 | +++ | — |
| 15 | T. K. | 36 | M | 65 | Phlegmone | <i>Staph. aur.</i> | PC-G + | 1.0 × 6 | ++ | — |
| 16 | M. I. | 17 | F | 52 | Cholecystitis | G(-) rod | | 1.0 × 28 | — | — |
| 17 | S. S. | 51 | M | 60 | Biliary tract infection | | | 2.0~1.0 × 7 | ++ | — |
| 18 | H. T. | 70 | F | 55 | Acute cystitis | <i>E. coli</i> | AB-PC + | 0.5 × 18 | + | — |
| 19 | T. K. | 17 | M | 60 | " | G(+)cocci | AB-PC ++ | 0.5 × 8 | + | Epigast- ralgia |
| 20 | T. F. | 69 | F | 44 | " | <i>Staph. epid.</i> | PC-G — | 0.5 × 12 | ++ | — |

量が 0.5g と少なかったためとも考えられる。扁桃腺炎などの比較的軽度の感染症にはよい効果をみた。胆のう炎の症例は起炎菌が G(-) rod でもあり、1g 28 日間の使用で不変であった。本例は使用前の胆汁中に G(+) cocci も認められたので本剤を使用した。適応外の症例と考えられる。急性膀胱炎 3 例に使用したが、尿中に *Staph. epid.* を検出したものは有効であったが *E. coli* などを検出したものはあまり効果がなかった。

副作用は 1 例に上腹部痛が認められた。使用の前後で肝機能検査 4 例、腎機能検査 5 例、血液検査 5 例について行なつたが、いずれも異常はなかつた。

考案と総括

黄色ブドウ球菌に対する抗菌力は、平板希釈法により 57 株の MIC を測定したが、1.6 mcg/ml 以下にすべてが含まれ 0.4 mcg/ml に peak があつた。この黄色ブドウ球菌は PC-G に対して 100 mcg/ml 以上の高度耐性株が約半数をしめていた。いわゆる耐性ブドウ球菌に対して有効な抗菌力をしめすものである。

MFI-PC の蛋白結合率を、セロファン嚢透析法で測定した。71.6% の高度の結合をしめし、構造上類似の MDI-PC の 72.4% とほぼ同値であつた。蛋白結合率の高い薬剤は、血中において活性型が少なく不利な点が多い。濃度測定をする際、血清希釈と buffer 希釈で差をみると、蛋白結合率と同様に大きな開きを認めた。

ヒトに 250 mg 1 回経口投与後の血中濃度は 4 時間が最高で、血清希釈の standard でみた総量は、3.9 mcg/ml、buffer 希釈の standard でみた活性型で、0.85 mcg/ml であつた。実際に使用する際にどちらの値を基準とすべきかは議論の多いところと考える。血中濃度の最高が 4 時間にあつたが、これは他の報告にくらべて遅いが、投与の際食事との関係を厳密にしなかつたためと考えられる。尿中排泄は 6 時間までで平均 13% であつた。

MFI-PC の体内動態を検討するため、イヌを用いて実験を行なつた。静注後の胆汁中濃度は血中濃度にくらべて 100 倍以上に達した。血中半減時間は 0.6 時間で他の PC 剤とほぼ同じである。各クリアランス値は C_s は 109.2 ml/min、 C_r は 50.0 ml/min で、ともに他の PC 剤と大差はなかつた。 C_b は 12.1 ml/min で、PC-G にくらべて約 5 倍と大きく、MDI-PC と近似の値

であつた。各減少率は K_s 1.17、 K_r 0.54 で PC-G と近似しているが、 K_b は 0.13 で他の PC 剤より大きく、胆汁中への排泄が多いことをしめしている。総体的に MFI-PC の体内動態は PC-G に類似しているが、胆汁中への移行は大きいものと考えられる。組織内分布をラットについてみたが、肝と腎が血漿にくらべて高く、肺、脾ではほとんど検出されなかつた。

抗原性の問題として PC-G との免疫学的交叉性を定量沈降反応により検討した。PC-G 100% として MFI-PC は 54.9% であつた。PC-G と共通抗原の存在が認められるので、PC-G にアレルギーをもつ患者には本剤の投与を避けるほうが望ましい。

各種感染症 20 例について臨床効果を検討したが、著効、有効が 15 例あつた。呼吸器感染症に比較的よい効果が得られた。胆道感染症、尿路感染症では起炎菌の問題もあるが、適応範囲は狭いものと考えられる。副作用として胃腸症状が 1 例あつた。肝機能検査、腎機能検査、血液検査では異常はなかつた。

本論文要旨は第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会における Flucloxacillin シンポジウムにおいて発表された。

文 献

- 1) KUNIN, C.M. & M. FINLAND: Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure, III, Penicillin, streptomycin, erythromycin and kanamycin. J. Clin. Invest. 38 (9): 1509~1519, Sept. 1959
- 2) 千秋 隆: 腎障害時における各種抗生物質の体内動態に関する研究. Chemotherapy 15 (5): 593~601, Sept. 1967
- 3) 加藤康道, ほか: Dicloxacillin の基礎的臨床的研究. J. Antibiotics, Ser. B 20 (1): 25~30, Feb. 1967
- 4) 真下啓明, ほか: 投稿中
- 5) 堀内淑彦・渥美 剛: Hetacillin ならびに Dicloxacillin の抗原性, Penicillin G との免疫学的交叉性について. J. Antibiotics, Ser. B 20 (3): 222~225, July 1967
- 6) 堀内淑彦: 投稿中

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN

KEIMEI MASHIMO, YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, YOSHITAKA MATSUMOTO,
TAKANORI SAKURABA, KAZUSHI TANAKA, KATSUHIKO MATSUI,
HIDETO IDEUCHI & OSAMU YAJIMA

The Second Department of Internal Medicine,
Hokkaido University School of Medicine

The results of some studies on flucloxacillin were summarized as follows :

1. The M. I. C. s of flucloxacillin for 57 strains of *Staphylococcus aureus* were in the range 0.1 to 1.6 mcg/ml in plate dilution method.
2. Protein binding ratio of flucloxacillin was 71.6% by cellophane bag dialysis.
3. Blood levels and urinary recoveries in adults were measured following a single 250 mg oral dose. The highest blood level was 3.90 mcg/ml of total value and 0.85 mcg/ml of active form after four hours and urinary recovery was 13.0% of the dose administrated in 6 hours.
4. Half-life of flucloxacillin was 0.6 hour, Ks 1.17, Kr 0.54, Kb 0.13, Cs 109.2 ml/min, Cr 50.0 and Cb 12.1.
5. Tissue concentrations of flucloxacillin were estimated after 100 mg/kg oral dose in rats. The concentrations in the liver and the kidney were higher than in the plasma, and those in the lung and the spleen were very low.
6. By quantitative precipitin reaction flucloxacillin-bovine-gamma-globulin conjugate precipitated 54.9% of anti-benzylpenicilloyl-human-gamma-globulin.
7. Twenty patients with infections were treated with flucloxacillin. Fifteen cases were cured excellent and good. One patient complained of epigastric pain.