

抗微生物剤の生体内動態に関する研究

—Flucloxacillin について—

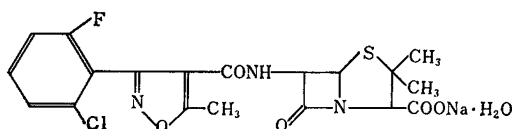
北本 治・深谷一太・友利玄一

東大医科研内科

(主任：北本治教授)

1. ま え が き

合成ペニシリン製剤の開発は、近年 isoxazolyl 系 PC において盛んで、既にすぐれた物質が1つならず提供され、実用化されている。今度 Beecham 研究所において合成された、新しい isoxazolyl 系 PC である Methylchlorofluorophenyl-isoxazolyl-penicillin monohydrate の Na 塩 (以下 Fl と略す) が Flucloxacillin として提供されたので、このものについて、主として Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin (MCI-PC) と比較しつつ、2, 3 の検討を行なった。以下、その成績について報告する。なお、その構造式を図示する。



Flucloxacillin の構造式

2. 研究方法および成績

a. 感受性検査

肉水寒天平板を用い、ブイオン1夜培養原液より、1白金耳を塗抹して、黄色ブドウ球菌37株の MIC 値を測

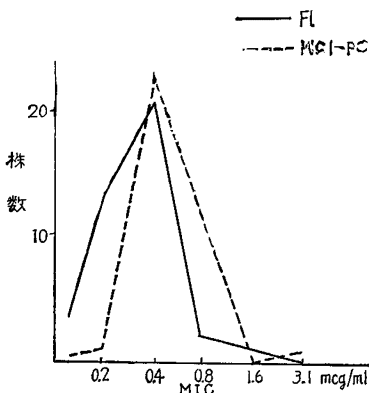


図1 FlとMCI-PCに対する黄色ブドウ球菌の感受性値 (寒天平板法)

定した。その成績は図1のごとくで、Fl に対する MIC 値は、MCI-PC に比して、同等ないし平板1枚 (2倍稀釈) 程度すぐれているものが多かった。3.1 mcg/ml 以上の MIC 値を示す耐性菌はみとめられなかった。

また寒天培地に、10%の割合に馬血清を添加したときの MIC 値の移動は図2、表1のごとくで、血清添加により平板1枚の差を示すものが約半数にみとめられたが、差のないものもかなり多く、たいして影響をうけないものと思われた。

次に、液体培地による感受性検査により、制菌的 MIC 値を測定したのち、菌発育をみとめなかった試験管から、1白金耳を薬剤をふくまない平板培地に塗抹して、菌発育の有無を検討して、殺菌的 MIC 値をしらべる

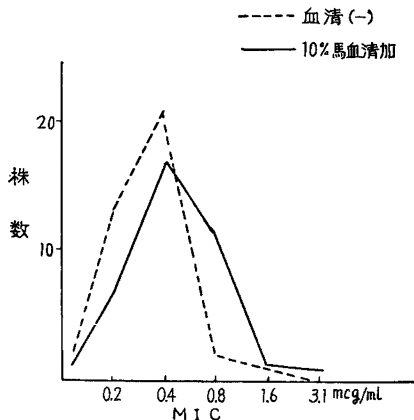


図2 Flに対する感受性値の血清添加による影響

表1 黄色ブドウ球菌の Fl と MCI-PC に対する感受性値におよぼす血清添加の影響

MIC の差	Fl	MCI-PC
平板2枚差 (4倍差)	1	0
平板1枚差 (2倍差)	16	13
差なし	20	24

(2倍稀釈・寒天平板法)

表2 F1 の制菌的・殺菌的作用

黄色ブドウ球菌を対象として

S: 制菌的, C: 殺菌的, +: 菌発育

菌株 No.	MIC(mcg/ml)	MIC(mcg/ml)						
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3
1	S	+	-	-	-	-	-	-
	C	-	-	-	-	-	-	-
2	S	+	+	-	-	-	-	-
	C	-	-	+	+	-	-	-
3	S	-	+	-	-	-	-	-
	C	-	-	+	+	+	+	-
4	S	+	-	-	-	-	-	-
	C	-	+	+	-	-	-	-
5	S	+	+	+	-	-	-	-
	C	-	-	-	+	-	-	-

表3 MCI-PC の制菌的・殺菌的作用

黄色ブドウ球菌を対象として

S: 制菌的, C: 殺菌的, +: 菌発育

菌株 No.	MIC(mcg/ml)	MIC(mcg/ml)						
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3
1	S	+	-	-	-	-	-	-
	C	-	-	-	-	-	-	-
2	S	+	+	-	-	-	-	-
	C	-	-	+	+	+	-	-
3	S	+	+	-	-	-	-	-
	C	-	-	+	+	+	-	-
4	S	+	-	-	-	-	-	-
	C	-	+	+	-	-	-	-
5	S	+	+	-	-	-	-	-
	C	-	-	+	+	+	+	-

表4 マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染に対する F1 および MCI-PC の投与効果
200 mg/kg 経口投与1回

	Staph. aur. No.1, 10 ⁹			Staph. aur. No.2, 10 ⁹		
	膿瘍径	評点	平均	膿瘍径	評点	平均
F1	8 × 7	2.5	2.5	4.5 × 9	2.5	2.3
	8 × 9	2.5		7 × 4	2	
	7 × 8	2.5		4.5 × 6	2	
	/			9 × 7	2.5	
MCI-PC	11 × 7.5	3	2.5	7 × 7	2	2.1
	6 × 8	2.5		7 × 4	2	
	7 × 7	2		7 × 5	2	
	7 × 9	2.5		8 × 5	2.5	
Control	13 × 9	3	2.9	>20 × 13	4	4.0
	14.5 × 8	3		>20 × 11	4	
	15 × 11	3		>20 × 10	4	
	8 × 8	2.5		>20 × 13	4	

MIC: No.1, No.2 ともに両者に 0.4 mcg/ml

と、表2、表3のごとく、保存菌 No.1 においては、両者の間に差なく、患者分離菌 No.2~5 においては、差は1~4管の幅にみとめられた。この点にかんして、MCI-PC との間に差をみとめなかつた。

b. 感染実験

マウスの黄色ブドウ球菌背部皮下感染における、薬剤の膿瘍形成阻止効果を、2株の患者分離菌について、200 mg/kg 1回経口投与の成績でみると、表4のごとくで、用いた菌の MIC 値は両者ともに両薬剤に対して 0.4

mcg/ml であり、その効果も、同じく、両者の間に差をみとめなかつた。

c. 吸収・排泄

濃度測定用標準曲線を、209 P を試験菌とする重層法で作製した。薬剤を磷酸緩衝液で稀釈したとき、馬血清で稀釈したときのそれを示したのが図3で、0.2~10 mcg/ml の間で測定可能であつた。

セロファン透過法による血清蛋白結合率は、96%と高値を示し、したがって、血清稀釈による曲線は、緩衝

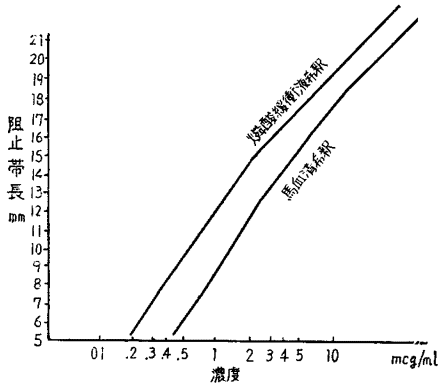


図3 FI 標準曲線 (209P重層法)

液稀釈時より短縮した。

家兎2羽に、本剤とMCI-PCを100mg/kgの割合でcross overして、経口投与したときの成績は図4のごとくで、各々の薬剤について、作製した標準曲線で値を示すと、MCI-PCのほうがむしろ高値を示すようであった。

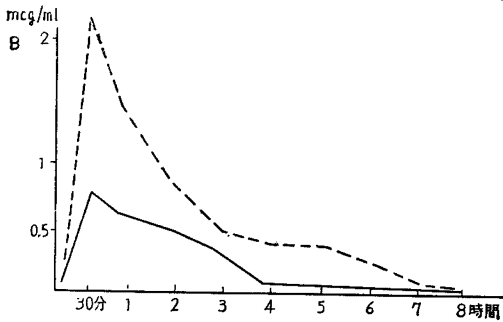
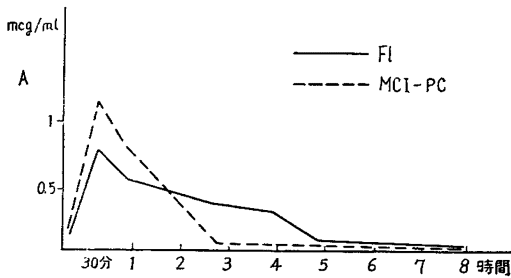


図4 家兎にFI 経口投与時の血中濃度
100mg/kg 投与
MCI-PCとcross over

犬にFI 60mg/kgを経口投与したときの、胆汁および尿中濃度は図5のごとくで、血中濃度値に比して胆汁では約1,000倍、尿中濃度では約100倍の値に達し、持続的の傾向を示した。

マウスに200mg/kgを経口投与したときの臓器内濃度値を、1群3匹について、型のごとく施行したとき

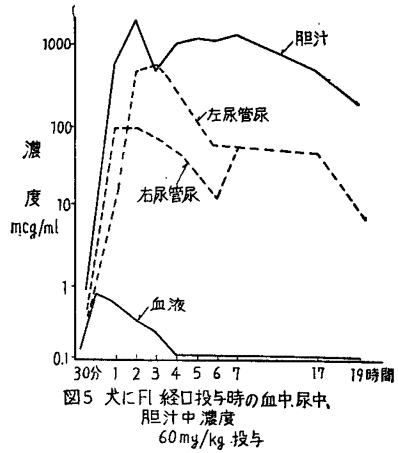


図5 犬にFI 経口投与時の血中尿中、胆汁中濃度
60mg/kg 投与

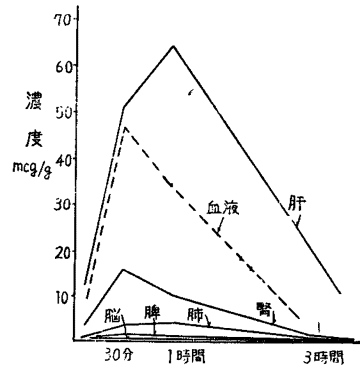


図6 FIのマウス臓器内濃度
200mg/kg 経口投与

表5 FIとMCI-PCのマウス臓器内濃度の比較

200mg/kg 経口投与

▨ : FI □ : MCI-PC
(mcg/g or mcg/ml)

	30分後	1時間後	3時間後
肝	▨ 50	▨ 53	▨ 20
	□ 57	□ 61	□ 22
脾	▨ 1	▨ 1	0
	□ 1.6	□ 1.3	0
腎	▨ 15	▨ 10	▨ 1.3
	□ 16	□ 11	□ 1.3
肺	▨ 3	▨ 3.7	0
	□ 1.8	□ 1.2	0
脳	0	0	0
	0	0	0
備考 血清	▨ 45	▨ 34	▨ 2.4
	□ 32	□ 26	□ 1.6

表6 Fl と MCI-PC のマウス臓器による力価減少
(残存率で示す)

	Fl		MCI-PC	
	計算値	実測値 %	計算値	実測値 %
肝	(mcg/g)	3.3 33	(mcg/g)	3.9 50
脾	(mcg/g)	7.2 72	(mcg/g)	5.1 66
腎	10	5.4 54	7.7	3.5 45
肺		6.3 63		5.7 74
脳		2.1 21		2.6 34
血清		(mcg/ml) 9.2 92		(mcg/ml) 6.8 88

の成績は図6のごとくで、ピーク値の順序は、肝>血液>腎>肺>脾となり、脳では測定不能であつた。同様にして、MCI-PC について行なつたものとを並べて記載したものが表5であるが、Fl と MCI-PC ではほとんど相等しい分布と数値を示した。

上記の臓器内濃度測定時に行なつたと同一の操作により、既知濃度の薬剤を無処置マウスの、各臓器ホモジネートに加えてのち、その遠沈上清の濃度を測定すると、実測値はすべて低値を示した。その成績は表6のごとくで、力価残存率として比較したとき、Fl と MCI-PC とはほとんど相似した値を示した。

次に1例であるが、ヒトに Fl 毎日 750 mg を分3にて内服せしめたときの24時間蓄尿中の薬剤濃度、および排泄率を表7に示す。尿中濃度は 350~600 mcg/ml とかなりの高値に達し、投薬量の約18~34%が回収されたことを示している。なお投薬後8日目に1分服(250 mg)後2時間の時点で採血して、血中濃度を測定したが、検出不能であつた。

d. 臨床例

3例に使用した成績を表8に示す。肺炎の1例では有効、異型肺炎の1例でもまず有効、急性腎炎の1例で

表7 Fl 経口投与時の尿中排泄
18 yrs. ♀ 急性腎炎
1日 750 mg 分3内服

投与後	24時間尿濃度	尿量	総排泄量	排泄率
	mcg/ml	ml	mg	%
2日	360	500	180	24
3	640	400	256	34.1
4	400	450	180	24.0
5	340	400	136	18.1
6	360	400	144	19.2
7	610	400	244	32.5
8	510	400	204	27.2

投与後8日、血中：測定不能

は判定保留の成績であつた。副作用はみとめられなかつた。

3. 考 察

われわれの検討によれば、本剤は新合成 PC 剤として、たしかにすぐれた抗菌力を有し、吸収も良好であるが、総じて本物質は、既存の MCI-PC さらに MDI-PC とほぼ同等の使用価値のあるものと考えられ、臨床的にも、種々のグラム陽性球菌感染症に対して、効果を期待することができよう。

なお本物質は蛋白結合率が高値を示したが、培地への血清添加の影響は比較的少なく、投薬後にも、よく血中濃度の上昇をみとめ、治療効果を有していた。これは isoxazoyl 系 PC に共通した所見と思われ、血清蛋白との結合はさほど強くなく、かなり離れやすい状態であろうことが想定された。

体液・臓器内濃度の測定においては、胆汁・肝に最高で、尿・腎がこれに次いたが、詳細にみると、犬の尿中濃度は血中濃度をはるかに上廻つたのに比して、マウスの腎濃度は血中濃度よりかなり低いという相違を示した。またヒトの尿中濃度も、著しく血中濃度を上廻つた

表8 Fl の臨床使用例

症例	年・性	使用量	総量	病名	分離菌	症状	併用薬剤	臨床効果	副作用
	65 ♂	125 mg×4 ×14日	7.0 g	気管支肺炎	<i>Str. vir.</i> (++) <i>E. coli</i> (+) <i>Neis.</i> (++)	X-P 陰影 咳・痰	鎮咳剤	有効	なし
	31 ♀	250 mg×3 ×7日	5.2	異型肺炎	<i>Str. vir.</i> (++) <i>Neis.</i> (++)	咳・痰	〃	やや有効	〃
	16 ♀	250 mg×3 ×10日	7.5	急性腎炎	咽頭 <i>Str. hem.</i> (-)	蛋白尿 ミクロ血尿	(-)	保留	〃

から、腎濃度測定のさいに、かなりの部分が操作中に失なわれているとも考えられた。

実際上は尿中濃度の示す値を、そのまま有効濃度と受取つてよいと思われる。

4. 結 論

新合成 PC 剤 Flucloxacillin について、2, 3 の基礎的臨床的検討を、MCI-PC と比較しつつ行なつた。

1. 黄色ブドウ球菌の両者に対する感受性はほぼ同等であり、培地への血清添加により、平板1枚の MIC 値の低下をみた。

2. マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染に対する膿瘍形成阻止効果は、MCI-PC と同等であつた。

3. 家兎2羽に経口投与で、MCI-PC と cross over

したときの血中濃度はやや MCI-PC より下まわつた。

4. 犬に経口投与後、胆汁では約 1,000 mcg/ml、尿では 100 mcg/ml の濃度に達した。

5. マウスに経口投与後の臓器内濃度は、ピーク値で肝>血液>腎>肺>脾となり、その値は MCI-PC と同等であつた。

6. ヒトに連日経口投与時の蓄尿中濃度は、350~600 mcg/ml とかなりの高値に達し、投与量の18~34%が回収された。

7. 3例の臨床治療成績を記述した。

本論文の要旨は第15回日本化学療法学会東日本支部総会において、代表者によりシンポジウムにおいて発表された。

STUDIES ON DYNAMICS OF ANTIMICROBIAL AGENT *IN VIVO* — ON FLUCLOXACILLIN —

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA & GENICHI TOMORI

The Institute of Medical Science, The Department of Internal Medicine, The University of Tokyo
(Director : Prof. OSAMU KITAMOTO)

On a new semisynthetic penicillin, flucloxacillin (F1), several basic and clinical investigations were carried out comparing with methyl-chloro-phenylisoxazolyl-penicillin (MCI-PC), and the following results were obtained.

1. The sensitivities of *Staphylococcus aureus* against F1 were the same as those of MCI-PC. Adding 10% horse serum to media followed the two-fold reduction of M.I.C. values of F1.

2. The inhibitory effects to abscess formation on the back of mice after subcutaneous *Staphylococcus aureus* infections were similar on both occasions of F1 and MCI-PC.

3. Cross-over serum level test after oral administration to two rabbits showed somewhat inferior values in F1.

4. The bile level following oral administration to dog reached as high as about 1,000 mcg/ml and urine level was 100 mcg/ml.

5. The organ level at the peak of mice in the similar treatment ranked in order of liver, serum, kidney, lung and spleen, similar to that of MCI-PC.

6. During continuous treatment of F1 to one patient, the concentration of collected urine of every 24 hours ranged from 350 to 600 mcg/ml, the recovery rate being 18 to 34%.

7. Three patients were treated with F1 and the results of each case were described.