

Flucloxacillin の基礎的・臨床的研究

上田 泰・松本文夫・中村 昇・斉藤 篤・野田一雄・古屋千鶴子・大森雅久・中村喜典

東京慈恵会医科大学上田内科

I はじめに

Flucloxacillin (Methylchlorofluorophenylisoxazolyl-penicillin, 以下, MFI-PC と略)は, Beecham 研究所で開発された合成 Penicillin である。本剤は耐性ブ菌を含むグラム陽性球菌に強い抗菌力を示し, かつ, 従来の isoxazolyl 系 Penicillin に比して, より高い血中濃度の得られる点の特徴とされている。

今回, われわれは本剤についての基礎的および臨床的検討を試みる機会を得たので, 以下その成績を報告する。

II. Coagulase 陽性ブ菌に対する抗菌力

1) 測定方法

病巣由来の Coagulase 陽性ブ菌40株について, MFI-PC の抗菌力を平板希釈法により測定した。すなわち, MFI-PC 100 mcg/ml から順次2倍希釈を行ない作製した pH7.2 の Heart infusion 寒天平板培地に, 24 時間 bouillon 培養した菌液1白金耳を画線塗抹法で接種し, 37°C, 20時間培養後にその成績を判定した。同時に Cloxacillin (以下, MCI-PC と略), Dicloxacillin (以下, MDI-PC と略) および Penicillin G (以下, PC-G と略) に対する感受性測定をもあわせて行ない, 各 Penicillin 剤の Coagulase 陽性ブ菌に対する抗菌力を比較検討した。

2) 成績

MFI-PC の Coagulase 陽性ブ菌に対する抗菌力は, 表1および図1に示すごとく, MIC で 0.8 mcg/ml または, それ以下であり, PC-G にくらべて耐性株をま

つたく認めず, MCI-PC, MDI-PC に匹敵する成績をえた。なお, 標準菌株 209 P に対する本剤の MIC は 0.2 mcg/ml である。

MFI-PC と MCI-PC, MDI-PC あるいは PC-G の抗菌力について相関々係を求めると, 図2, 3, 4のごと

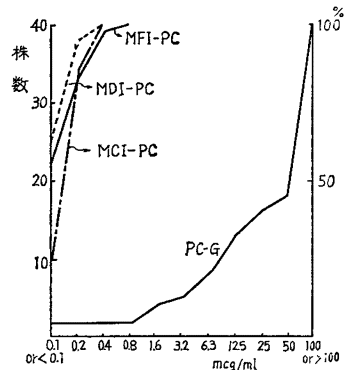


図1 Coagulase陽性ブ菌のFlucloxacillinに対する感受性

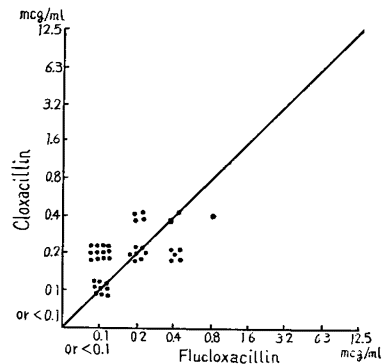


図2 Flucloxacillin の感受性

表1 Coagulase 陽性ブ菌の Flucloxacillin に対する感受性

	M I C (mcg/ml)										
	0.1 or <0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100 or >100
Flucloxacillin	22	11	6	1							
Cloxacillin	10	24	6								
Dicloxacillin	25	13	2								
Penicillin G	3				1	1	3	4	4	2	22

209 P 株 MIC 0.2 mcg/ml

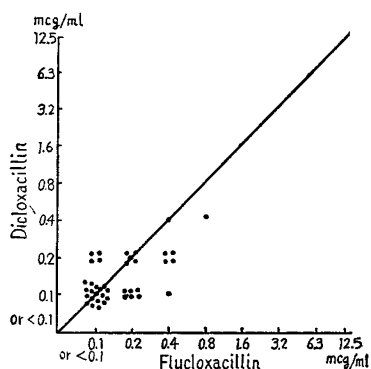


図3 Flucloxacillinの感受性

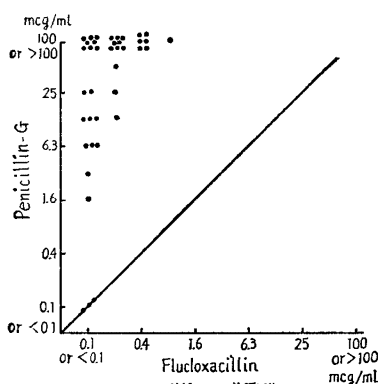


図4 Flucloxacillinの感受性

くであり、本剤と MCI-PC あるいは MDI-PC との間には密接な相関々係を認められたが、PC-G との間には相関はみられず、PC-G 高度耐性株にも本剤は優れた抗菌力を示した。

III. Penicillinase による影響

1) 測定方法

PC-G の MIC が 100 mcg/ml 以上を示す病原由来耐性ブ菌の、16時間 bouillon 培養液の遠沈上清に、MFI-PC, MCI-PC, MDI-PC および PC-G をおのおの 10 mcg/ml の濃度に添加し、37°C で30分、1時間、2時間培養した後、残存 Penicillin 濃度を重層法により測定した。

2) 成績

図5のごとく、PC-G は、培養後2時間で残存力価がわずかに 0.4 mcg/ml となるのに対して、他の3剤では、ほとんど力価の低下は認められず、とりわけ、本剤は Penicillinase に対してきわめて安定した力価を示した。いつばう、被検菌に 209 P 株を用いて同様の実験を行なった結果では、各薬剤間に有意の差は認められなかつた。

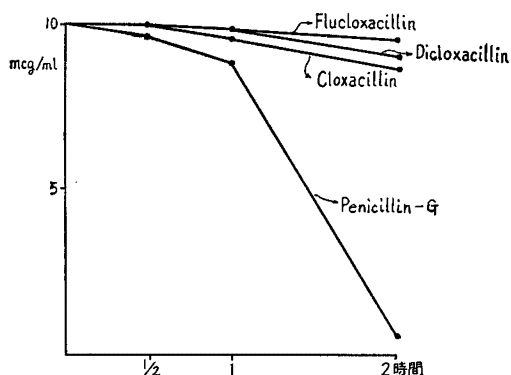


図5 FlucloxacillinのPenicillinaseによる影響

IV. 吸収・排泄・臓器内濃度

1) 測定方法

(1) 血中濃度

健康成人5例を対象に本剤 250 mg を早朝空腹時に1回経口投与し、投与後1, 2, 4, 6時間にそれぞれ採血して血中濃度を測定した。また、同量投与した MCI-PC および MDI-PC の血中濃度を cross over にて測定し、各 Penicillin 剤血中濃度の推移を比較した。ついで、本剤 500 mg 1回経口投与時の血中濃度を、250 mg 投与の際と同様にして測定した。また、腎障害例の血中濃度を測定する目的で、腎機能がほとんど廃絶した高度腎障害例および BUN 値 30 mg 前後の軽度腎障害例に、MFI-PC 500 mg を1回経口投与した際の血中濃度を測定し、正常例の場合と比較した。

(2) 尿中排泄

血中濃度測定に際して、対象とした健康成人5例について、本剤 250 mg および 500 mg 経口投与時の尿中排泄を測定した。すなわち、投与後2, 4, 6時間までの尿中濃度を測定し、これに各時間内尿量を乗じて尿中排泄量を算定して、投与量との比から6時間までの尿中回収率を求めた。

(3) 臓器内濃度

早朝空腹時に、体重 300 g 前後の健康 rat (1群3匹) を対象として、本剤 20 mg/kg を1回経口投与し、投与後、30分、1, 2, 4時間に断頭致死せしめ、血清、肺、肝、腎、脾内濃度を測定した。血清はそのまま、他臓器には pH 7.2 の磷酸緩衝液を4倍量加え homogenizer によつて乳化した emulsion の遠沈上清を用いて、各臓器内濃度を測定した。

血中濃度、尿中濃度、臓器内濃度ともに測定は溶連菌 S-8 株を検定菌とした重層法で、standard は pH 7.2 の磷酸緩衝液希釈によつた。

2) 成績

(1) 血中濃度

250mg 投与時の成績は図6に示すごとくで、peak は投与後2時間にあり、5.53mcg/ml の値を示し、その後は4時間で0.77mcg/ml と比較的すみやかに減少し、6時間では痕跡程度となつた。これをMCI-PC および MDI-PC の血中濃度の推移と比較すると、peak までの時間がやや遅れ、かつ全経過を通じて高値を示す傾向を認めた。図7にみるごとく、500mg 投与の場合にも投与後2時間値8.14mcg/ml に peak があり、以後250mg 投与の際と同様な傾向をたどつて減少するが、6時間後でも1.07mcg/ml とかなり高い値を示した。

腎障害例における血中濃度は図8のごとくであり、高度腎障害例では正常例に比して peak までの時間が遅れ、その後の血中濃度の持続が長く、投与後24時間でも1.18mcg/ml の高値を示した。いつぼう、軽度腎障害例では

peak までの時間的遅れは認められないが、血中濃度の持続は長く、高度腎障害例と正常例とのほぼ中間の消長態度を示した。

(2) 尿中排泄

図9に示すごとく、本剤250mg 投与後2時間ですで

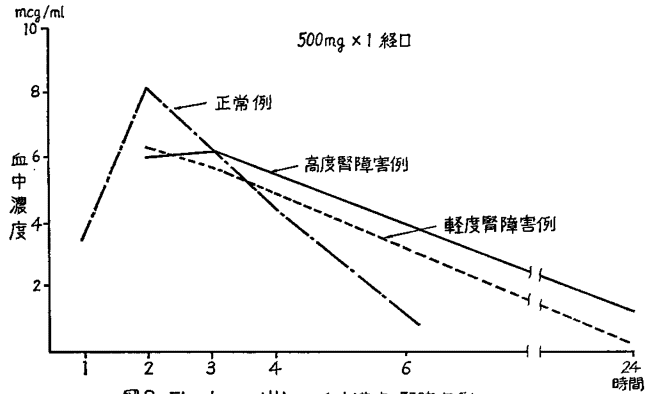


図8 Flucloxacillinの血中濃度 腎障害例

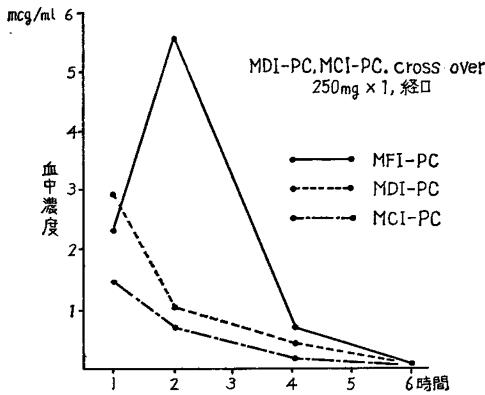


図6 Flucloxacillinの血中濃度

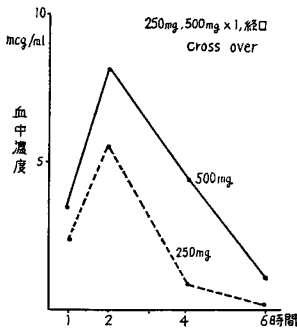


図7 Flucloxacillinの血中濃度

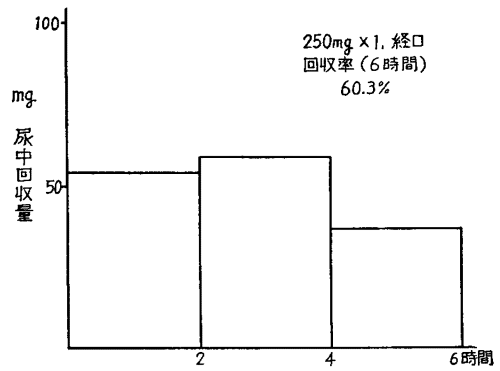


図9 Flucloxacillinの尿中排泄

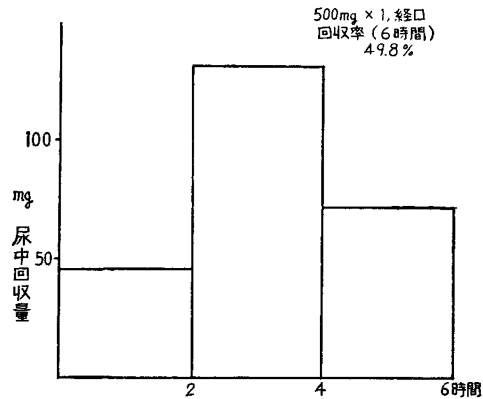
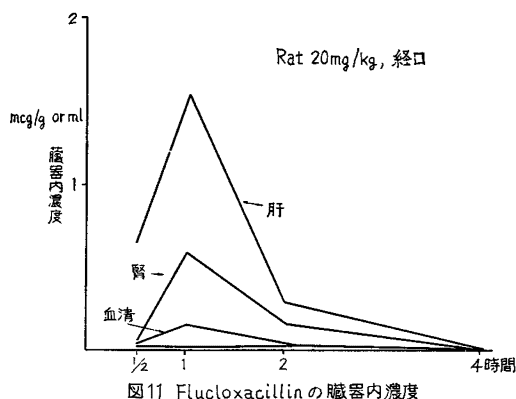


図10 Flucloxacillinの尿中排泄



に 54.6 mg が尿中に排泄され、6時間までの尿中回収率は60.3%と高値を示した。500 mg 投与の場合もほぼ同様であり、図10にみるごとく、投与後6時間までに249.2 mg (49.8%) が尿中に排泄された。

(3) 臓器内濃度

各臓器内濃度の時間的推移の検討では、図11に示すごとく、肝、腎および血清ともに peak は投与後1時間にあり、以後、いずれも比較的すみやかに減少し、4時間後には消失した。

また、peak 値の比較では肝で最も高く、1.55 mcg/ml について、腎の 0.59 mcg/ml、血清の 0.15 mcg/ml の順であつた。なお、肺および脾内濃度は全経過中痕跡ないしは測定不能であつた。

V. 臨床成績

膿疱性乾癬および糖尿病に合併した右第2趾壊疽の2症例に本剤を使用し、著効をえた。以下、症例について略記する。

〔症例1〕 57才，男，膿疱性乾癬 (図12)

昨年1月頃、顔面の発疹に気付き、某病院にて膿疱性乾癬の診断のもとに入院、治療を受けていたが、改善の徴候が認められなかつた。同年9月初旬より、顔面および四肢の膿疱が増悪したので、本院皮膚科に入院した。病巣部膿汁より黄色ブ菌を検出し、Oleandomycin 1日 800 mg、4日間投与を行なつたが効果は全く認められず、さらに悪化の傾向がみられたので当科に転科した。当科の細菌学的検査でも、膿汁中より黄色ブ菌を純培養に検出した。感受性検査の結果、MIC が MFI-PC, MCI-PC, MDI-PC いずれの isoxazolyl 系 Penicillin にも 0.4 mcg/ml と好感受性を

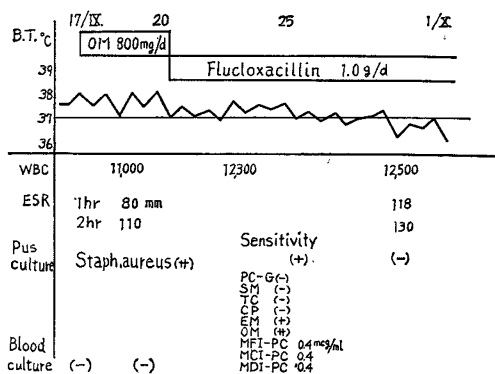


図12 症例1 57才 男 膿疱性乾癬

示したので、本剤1日 1.0g の投与に変更したところ、漸次解熱傾向を認めるとともに膿汁分泌減少、膿疱の縮少をみ、また、黄色ブ菌も検出されなくなり、良好な経過をたどり、ブ菌感染症は治癒した。

〔症例2〕 71才，男，糖尿病兼右第2趾壊疽 (図13)

昨年12月中旬より、右第2趾に水疱が出現したが、放置しておいたところ、次第に膿疱形成、さらには壊疽にまで進展し、歩行不能となつたので当科に入院した。入院時40°C の発熱および右第2趾の有病性壊疽を認めた。膿汁培養で黄色ブ菌を多数検出し、MFI-PC, MCI-PC, MDI-PC の MIC が 0.2 mcg/ml と好感受性を示したので、本剤1日 1.0g 投与を行なつた。治療開始後2日目より平熱となり、次第に右第2趾の病巣部も乾燥し、自覚的にも疼痛の軽減が認められた。現在なお治療中であるが、病巣部からの菌検出はみられていない。

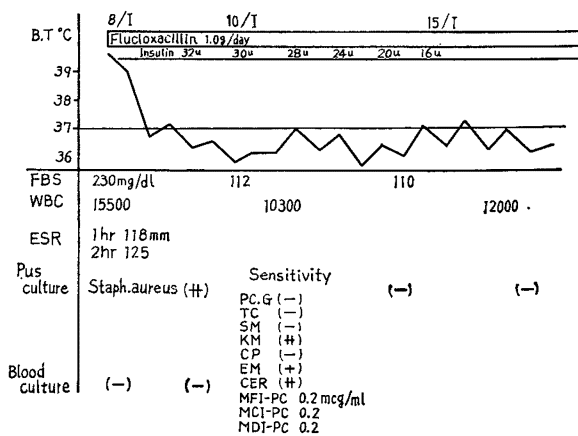


図13 症例 71才 男 糖尿病兼右第2趾壊疽

VI. 考 按

Beecham 研究所の成績では、本剤の抗菌 spectrum は多くのグラム陽性球菌であり、特にブ菌に対する抗菌力は Penicillinase 産生株および PC-G 感受性株に差が認められず、MCI-PC および MDI-PC とほぼ同等である。

われわれの成績でも、Coagulase 陽性ブ菌40株が本剤に対して 0.8 mcg/ml, またはそれ以下の感受性分布を示し、Beecham 研究所の報告に一致した成績をえた。本剤が耐性ブ菌に対しても強い抗菌力を示すのは、われわれの成績からも明らかなごとく、MCI-PC および MDI-PC と同様に、本剤の力価が Penicillinase によりほとんど影響を受けないためであろう。

MFI-PC は消化管からの吸収が良く、従来の isoxazolyli 系 Penicillin に比して高い血中濃度がえられるといわれている。われわれの検討でも、本剤の血中濃度は MCI-PC, MDI-PC より高値を示した。抗菌力がこれら3剤ともほぼ同等であるのに、血中濃度がさらに高値を示す点は、臨床応用の面でも有利と考える。

本剤は他の isoxazolyli 系 Penicillin と同様に血清蛋白との結合率が高く、血中濃度測定の際に standard を血清で稀釈するか緩衝液で行なうかによつて、測定値に差を生ずる。この点に関して、われわれは全国各研究機関からの血中濃度の成績をもとにして検討した結果、血清稀釈のほうが peak 値は高く、かつ血中濃度の持続傾向のあることを認めた。

本剤は尿中への移行が良く、6時間までに投与量の50~60%が尿中に排泄される。したがつて、当然のことながら腎障害例での血中濃度の消褪時間は延長し、投与後24時間でも測定可能な場合が経験される。

rat を用いた本剤の臓器内濃度の検討では、肝、腎に高く、肺、脾への臓器集中度は良好ではない。

われわれは、2例の耐性ブ菌感染症に本剤を使用し、いずれも著効の経験をえた。副作用は特に認められなかつた。これらからも、本剤が臨床に充分使用しうるものと考ええる。

VII. 結 論

われわれは、Flucloxacillin について基礎的ならびに臨床的検討を試み、以下のごとき結論をえた。

1) Flucloxacillin の力価は Penicillinase によりほとんど影響を受けず、Coagulase 陽性ブ菌に対する抗菌力はきわめてすぐれている。

2) Flucloxacillin は他の isoxazolyli 系 Penicillin に比して高い血中濃度がえられる。また、尿中への移行は良く、6時間までの尿中回収率は50~60%である。

rat を用いた臓器内濃度の検討では、肝、腎への臓器集中度が良い。

3) 2例の耐性ブ菌感染症に Flucloxacillin を使用し、著効をえた。

4) われわれの検討からは、Flucloxacillin は耐性ブ菌感染症に対して Cloxacillin, Dicloxacillin と同等、またはこれらにもまさるすぐれた抗生剤であるといえる。

文 献

- 1) Flucloxacillin: The data of Beecham Research Laboratories.
- 2) 第15回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウム発表, 1968 (東京)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, NOBORU NAKAMURA,
ATSUSHI SAITO, KAZUO NODA, CHIZUKO FURUYA,
MASAHISA OMORI & YOSHINORI NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Tokyo Jikeikai University School of Medicine

Flucloxacillin (MFI-PC), a new semisynthetic penicillin, was studied basically and clinically. The results obtained were as follows.

1) MFI-PC was almost insusceptible to penicillinase. Antibacterial activity of MFI-PC against coagulase-positive *Staphylococci* was, therefore, very excellent, the MICs being less than 0.8 mcg/ml.

2) The blood level of MFI-PC in man was higher than that of other isoxazolyli penicillins. The

drug was excreted in urine with high concentration, the recovery rate for the first 6 hours being about 50~60%. Tissue assays in rat revealed that MFI-PC was highly distributed in liver and kidney.

3) Two patients of resistant-*Staphylococcus* infections were treated with MFI-PC and showed good clinical results.