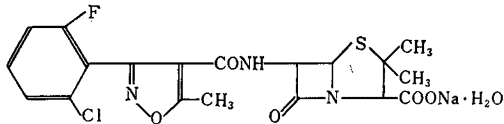


Flucloxacillin の血清蛋白との結合についての研究

五味二郎・青柳昭雄・小穴正治・満野嘉造・河合 健・山田淑儿・山田幸寛  
 慶応義塾大学内科学教室

本剤は Beecham Research Laboratories (英国) において合成された isoxazolyl 系 Penicillin で、一般名を Flucloxacillin と称し、次の構造を有している。



Sodium salt of methylchlorofluorophenyl-isoxazolyl penicillin monohydrate

従来、isoxazolyl 系 Penicillin は血清蛋白との結合が強く、抗菌力にも影響を及ぼすといわれている。

このたび、われわれは本剤 (以下 MFI-PC と略) と血清蛋白との結合の問題について検討したので報告する。

I. はじめに

化学療法剤と血清蛋白との結合の問題については、これまで多くの報告がみられる。すなわちサルファ剤については、DAVIS<sup>1)</sup> など、PC については ROLINSON<sup>2)</sup>, KUNIN<sup>3)</sup>, BOND<sup>4)</sup>, SCHOLTAN<sup>5)</sup> など、TC については ENGLISH<sup>6)</sup>, KUNIN<sup>7)</sup>, SCHOLTAN<sup>8)</sup> などが、それぞれ成績を報告している。本邦においても、この問題に対する関心が強まり、昭和43年、第15回化学療法学会東日本支部総会において、五味の司会によりラウンドテーブルカンファレンスが催された。

薬剤と血清蛋白の結合率の測定法には、平衡透析法、限外濾過法、Tube dilution method、超遠心法などの方法があるが、同一薬剤であつても、報告者によりその値に大きな差がみとめられる。

たとえば、

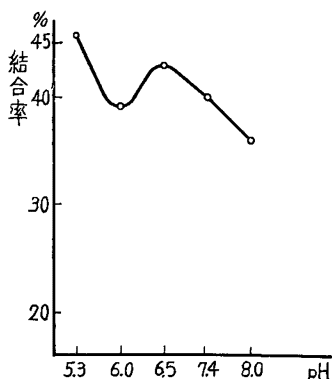


図1 結合率におよぼす外液のpHの影響 (PAS 50mcg/ml 馬血清)

PAS を用いた実験で、透析法の場合、外液の pH を変えることにより、図1のような差がみとめられるし、また、添加する薬剤濃度によつても、図2のような差がみられる。また、使用する血清によつても、馬血清、人血清、兎血清の間では、表1のように、結合率に大きな差がみとめられる。

さらに、すべての条件を一定にして、多くの症例について、PAS の血清蛋白との結合率を測定してみると、図

表1 PAS の血清蛋白結合率 (血清の種類別)

濃度	方法	人	馬	兎
100 mcg/ml	透析 (Mix)	57.4%	36.8%	40.0%
100	超遠心 (Mix)	60.4	—	45.0
100	超遠心 (筋注)	61.0	—	43.8

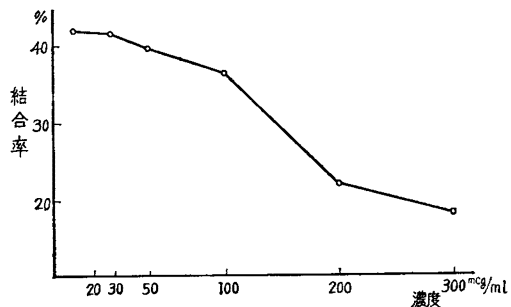


図2 結合率に及ぼす薬剤濃度の影響 (PAS・馬血清・透析・Mix)

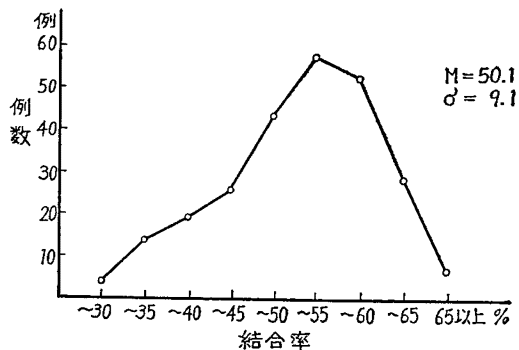


図3. PAS の血清蛋白結合率 (250例)

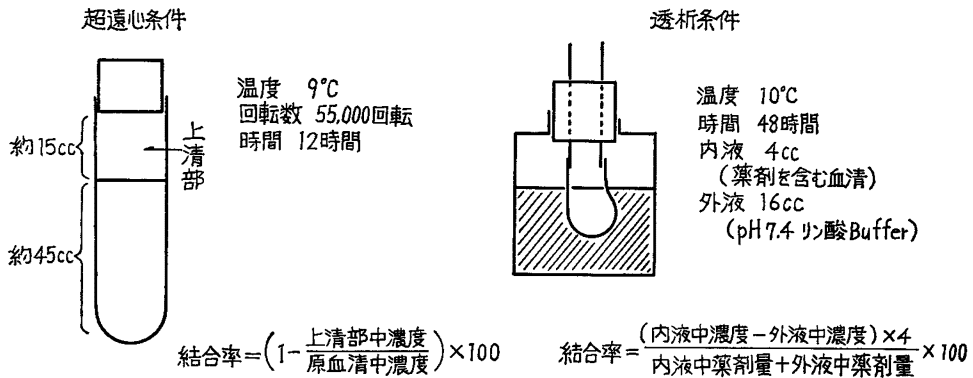


図4 超遠心法および透析法の条件

3に見るごとく、その値は30%以下から65%以上と個人差がみられ、ほぼ正規分布に近い分布を示すことがみとめられた。以上に述べたごとく、血清蛋白との結合率の測定には、多くの要素が重なりあつているため、どの方法が、真の結合率をあらわすに適しているかということは、いちがいにはきめられない。そこでわれわれは、透析法と、超遠心法の2つの方法を取りあげ、両者の成績を比較しながら検討したところ、いちおう、満足できる成績を得たので、以下この方法を用いた成績を報告する。

II. 血清蛋白との結合率

実験方法

① 超遠心法：10 mcg/ml の薬剤を含む馬血清溶液を作成、図4のごとく、9°C、55,000回転、12時間遠沈し、その最上部約1.5 ml をとる。この部分の蛋白量は、ほとんど0とみなされるので、この部分に含まれる薬剤を非結合薬剤として測定し、図4に示した数式で結合率を算出した。薬剤濃度測定法は、Cook 株を用いた鳥居・川上氏重層法である。Standard curveは、上清部濃度用には、この部分と pH の等しい pH 8.3 のリン酸 buffer 稀釈液

を、原血清濃度用には、馬血清稀釈液をそれぞれ用いた。

② 透析法：図4のごとく、内液として 10 mcg/ml の薬剤を含む馬血清溶液 4 ml をヴィスキングチューブに入れ、外液として、pH 7.4 のリン酸 buffer 16 ml を使い、9°C 48時間平衡透析を行ない、図4のごとき計算式により結合率を算出した。

濃度測定は、Cook 株を用いた鳥居・川上氏重層法により、standard curve は、内液用には、馬血清稀釈液を、外液用には、pH 7.4 のリン酸 buffer 稀釈液を用いた。

実験成績：表2のごとく、超遠心法と、透析法とでは、各薬剤とも結合率が異なる。しかし、各薬剤間の結合率の大きさの順位には変わりなく、isoxazolyl 系合成PCは、他のPC系薬剤にくらべて、高率に蛋白と結合することがみとめられた。

III. 結合の強さについて

薬剤と血清蛋白の結合状況を論ずる場合に、結合率の大小と共に、その結合の強さが問題となる。透析法の場合に、内液の量に対する外液の量を増すと、結合の強さ

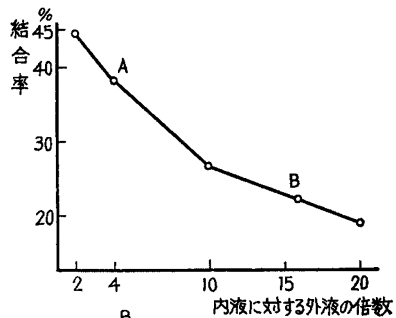


図5 結合力 (PAS 100mcg/ml 馬血清)

表2 PC系薬剤の結合率・結合力 (各剤10 mcg/ml 馬血清溶液)

薬 剤	結 合 率		結 合 力
	超遠心法	透 析 法	
PC-G	30.2%	21.4%	0.67
PE-PC	47.5	46.3	0.59
AB-PC	—	5.5	0.62
CB-PC	59.3	43.7	0.58
MCI-PC	66.5	54.2	0.75
MDI-PC	79.5	85.6	0.86
MFI-PC	69.2	70.6	0.67

の弱い薬剤ほど、外液中に拡散する薬剤量が多く、したがって結合率の低下が著しい。図5はPASにおけるこの関係を示したものである。

そこで、内液対外液の比が1対4の時と、1対16の時の結合率をそれぞれ算出し、この両者の比をもつて結合の強さ、すなわち、結合力と仮称し、結合率測定と同じ方法で各PC系薬剤の結合力を測定した。

結果は、表2のごとく、CB-PCが最低でMDI-PCが最高であった。

MFI-PCは、isoxazolyl系PCの内では最低であった。

臨床的に、結合力は、血中濃度の持続と相関関係があることが、TC系薬剤、Sulfa剤では証明されたが、PC系薬剤では腎臓からの排泄に際し、糸球体で濾過された薬剤が尿細管で再吸収および再分泌され、複雑な代謝を行なっているため、結合力と、血中濃度の持続とは、相関関係が明らかではない。

#### IV. 遊離血中濃度について

PC系各薬剤の *Staph. aureus* に対する有効度を、結合率、血中濃度、MICから検討すると、表3のようになる。ここでMDI-PCと、MFI-PCを比較すると、最高血中濃度、*Staph. aureus* に対するMICが等しいにもかかわらず、両者の結合率の差により、遊離血中濃度は、結合率に反比例して、MFI-PCのほうが高い。この遊離血中濃度を、*Staph. aureus* に対するMICで除した値は、MDI-PCが13.0に対し、MFI-PCは20.0となり、よりすぐれた成績であった。

表3 PC系薬剤の *St. aureus* に対する有効度

薬 剤	結 合 率	常用量投与時の 最高血中濃度	その際の遊離 血中濃度	<i>St. aureus</i> に 対する MIC	遊離血中濃度
					MIC
PC-G	30.2%	1.0 mcg/ml	0.7 mcg/ml	0.02 mcg/ml	35.0
AB-PC	5.5	3.0	2.9	0.2	14.5
PE-PC	46.3	6.0	3.2	0.04	80.0
MCI-PC	54.2	7.0	2.3	0.2	11.5
MDI-PC	85.6	13.0	2.6	0.2	13.0
MFI-PC	70.6	13.0	4.0	0.2	20.0

表4 Competition

(人血清、透析法)

薬 剤	濃 度 (mcg/ml)	併 用 薬 剤	濃 度 (mcg/ml)	結 合 率
MFI-PC	10			74.3%
MFI-PC	10	Sulfadiethyl triazine	100	74.3
MFI-PC	10	Sulfadiethyl triazine	200	74.3
MFI-PC	10	Sulfadiethyl triazine	1,000	67.5

#### V. 結合の競合について

血清蛋白と薬剤の結合に際し、結合点を共有する薬剤間に競合が生じ、結合率の低下がおこることを期待し、MFI-PCの10 mcg/ml 人血清溶液に、人血清と90%以上結合する Sulfadiethyl triazine の100, 200, および1,000 mcg/ml 濃度の人血清溶液を加え、透析法により結合率を測定した。

表4のごとく、100, 200 mcg/ml の濃度を加えた場合には、結合率の低下はみとめられなかったが、1,000 mcg/ml の大量を加えたときに軽度の低下がみとめられた。しかし、結合率の低下を目的とする場合には、このような高濃度の Sulfa 剤を加えることは、臨床的には不可能である。

#### VI. ま と め

① MFI-PC の血清蛋白との結合率を、超遠心法および透析法で検討したところ、超遠心法で69.2%、透析法で70.6%であった。

② 結合の強さを、透析外液の量を増した時の結合率の低下を見る方法で検討したところ、MFI-PC の結合力は、PC-G と等しく、isoxazolyl 系合成 PC のうちでは、最も低い値を示した。

③ MFI-PC の結合率、最高血中濃度および *Staph. aureus* に対する MIC より算した遊離最高血中濃度は、*Staph. aureus* に対する MIC の約20倍で、isoxazolyl 系 PC のうちで最も高い値を示した。

④ MFI-PC と Sulfadiethyl triazine の血清蛋白の結合における競合を透析法で検討したが、臨床的に応用できる範囲での競合はみとめられなかった。

## 参 考 文 献

- 1) DAVIS, B.D.: J. Clin. Invest. 22, 753~761, 1943
- 2) ROLINSON, G.N.: Brit. J. Pharmacol. 25, 638~650, 1965
- 3) KUNIN, C.M.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 107, 337~341, 1961
- 4) BOND, J.M.: Brit. Med. J. ii. 956~961, 1963
- 5) SCHOLTAN, W.: Arzneimittel-Forsch. 12, 741~750, 1962
- 6) ENGLISH, A.R.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 128, 333~338, 1968
- 7) KUNIN, C.M.: J. Clin. Invest. 38 (2), 1950~1963, 1959
- 8) SCHOLTAN, W.: Arzneimittel-Forsch. 13, 288~294, 1963
- 9) 真下啓明: 化学療法必携
- 10) 藤沢薬品文献集: Flucloxacillin について 昭43

STUDIES ON FLUCLOXACILLIN  
BINDING RATE AND CAPACITY TO HORSE SERUM PROTEIN

JIRO GOMI, TERUO AOYAGI, MASAHARU OANA, YOSHIZO MITSUNO,  
TAKESHI KAWAI, YOSHITOSHI YAMADA & YOSHIHIRO YAMADA

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

The binding rate and capacity of flucloxacillin (MFI-PC) to horse serum protein were measured by ultracentrifuge method and equilibrium dialysis method, and following results were obtained.

- 1) The binding rates of MFI-PC with serum protein, measured by ultracentrifuge method and equilibrium dialysis method, were respectively 69.2% and 70.6%.
- 2) The binding capacity of MFI-PC to serum protein was equal with that of PC-G, and the weakest among the isoxazolyl penicillins tested.
- 3) The competitive effect on protein binding between MFI-PC and sulfadiethylthiazine was measured by equilibrium dialysis method. The binding rate of MFI-PC was not affected by the addition of sulfadiethylthiazine of clinical dosage.