

Flucloxacillin に関する細菌学的並びに臨床的研究

伊藤 章・多羅尾和郎・後藤隆人・広井基祥

横浜市大医学部第一内科学教室

(主任：福島孝吉教授)

I. 緒 論

Flucloxacillin (以下 MFI-PC と略) は, Beecham Research Laboratories において合成された isoxazolyi 系合成 penicillin で, Dicloxacillin (MDI-PC) の Cl 基 1 個が F 基に置換された化学構造を有し, 抗菌スペクトルは, 他の isoxazolyi 系 penicillin と同様, グラム陽性菌, 特に耐性ブドウ球菌に強い抗菌力を有し, グラム陰性菌には無効であるといわれている。

今回, 本剤を使用する機会を得, 基礎的ならびに臨床的検討を行なったので, それらの成績を報告する。

II. 基礎的研究

a. 研究方法

好気性菌は, 横浜市大中検にて臨床材料より分離した新鮮分離株, すなわち, コアグラセ陽性黄色ブドウ球菌50株, 大腸菌21株を用い, 嫌気性菌は, 胆のう炎, 胆石症患者の, 手術摘出胆のう胆汁由来の嫌気性菌16株, 気管支拡張症および肺化膿症患者の気管痰由来株18株, 敗血症患者の血液由来株11株, 肝障害者小腸液由来株20株を用いて MIC を測定した。

抗菌力測定には, 好気性菌は, Heart infusion agar を用いる平板希釈法にて行なう化学療法学会標準法によ

り, 嫌気性菌は VL-broth+Agar を用いる平板希釈法で, Steel-Wool 法を用い, 37°C48時間後に判定した。

使用した抗生剤は, MFI-PC の他に, MCI-PC, AB-PC, CB-PC および PC-G につき, おのおの MIC を測定した。

b. 研究成績

1. 好気性菌

1) *Staphylococcus aureus* (表1, 図1, 2, 3)

PC-G に対しては, MIC が 0.05 mcg/ml 以下の株も10株にみられたが, 他の40株は 0.78 mcg/ml 以上に分布し, とくに 6.25 mcg/ml 以上の耐性株が30株(60%)にみられた。しかし, MFI-PC については, 全株 10~1.56 mcg/ml の間にあり, なかでも 0.2~0.4 mcg/ml に41株 (82%) が分布している。MCI-PC についても, ほぼ MFI-PC と同様で, 両薬剤間には, MIC について差は認められない。PC 高度耐性株は図1, 2, 3で示すごとく, MFI-PC, MCI-PC とともに感受性で, 高度耐性株はなくもちろん交叉耐性はみられない。

2) *E. coli* (表1)

21株中, PC-G については全株 100 mcg/ml 以上, MFI-PC, MCI-PC とともに 50 mcg/ml 以上で無効であった。AB-PC, CB-PC については, 多少 MIC が低い方に寄っている。

表1 臨床分離菌の各種 PC 系抗生剤感受性分布

		MIC (mcg/ml)											計	
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100≤
<i>Staphylococcus aureus</i>	PC-G	10				3	3	4	5	2	3	2	18	50
	MCI-PC		4	21	19	6								50
	MFI-PC		6	25	16	2	1							50
	AB-PC						7	10	6	4	7	6	10	50
	CB-PC					2	5	3	8	11	5	3	13	50
<i>E. coli</i>	PC-G												21	21
	MCI-PC											1	20	21
	MFI-PC											1	20	21
	AB-PC							7	8	5			1	21
	CB-PC							7	5	6	1		2	21

(平板希釈法)

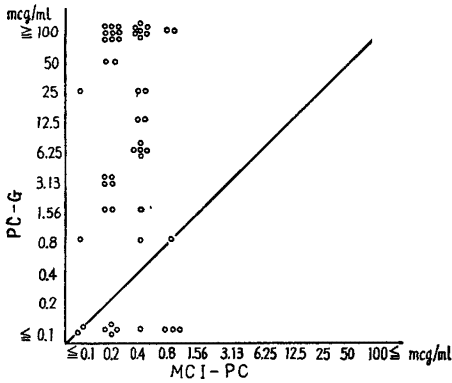


図1 PC-GおよびMCI-PCの臨床分離 Staphylococcus aureus 50株に対する感受性相関

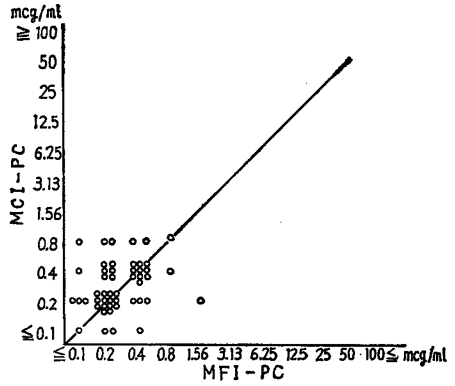


図3 MCI-PCおよびMFI-PCの臨床分離 Staphylococcus aureus 50株に対する感受性相関

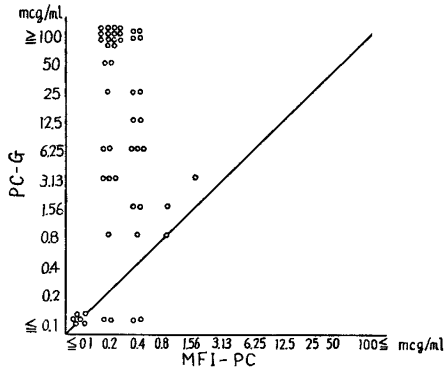


図2 PC-GおよびMFI-PCの臨床分離 Staphylococcus aureus 50株に対する感受性相関

III. 臨床成績 (表3)

入院中の内科領域感染症19例に、原則として1日500mg (125mg 宛6時間毎) 内服させ、臨床効果を検討した。

投与期間は、最短3日、最長44日、平均16日で、疾患は、呼吸器感染症5例、胆道感染症5例、尿路感染症4例、その他5例で、この中には、くも膜出血例に感染予防的に用いた1例も含まれている。

起因菌としては、*Staph. aureus* 3例、*Staph. epidermidis* 1例、*Enterobacter aerogenes* 1例、*Klebsiella* 1例で、他症例からは、頻回の検索にもかかわらず検出できなかった。*Staph. aureus* はMFI-PCに対し、0.2~1.6mcg/mlと感受性であったが、*Klebsiella*、*Enterobacter aerog.* については100mcg/ml以上で耐性であった。臨床的には、著効5例、有効10例、無効4例で、有効率78.9%であった。臨床効果を疾患別にみると、呼吸器感染症は5例中5例とも、著効または有効であったが、尿路感染症および胆道感染症には、各1例無効があり、*Staph. aureus* を血液中より検出した症例7では、

2. 無芽胞嫌気性菌 (表2)

PC-G に対しては、100mcg/ml以上5株、他の39株は3.13mcg/ml以下のMICに分布しているが、MFI-PCについては、全濃度にはほぼ均等に分布しており一定の傾向はみられない。

表2 無芽胞嫌気性菌の各種PC系抗生剤感受性分布

薬 剤	MIC (mcg/ml)											計
	≦0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≦	
PC-G	17	8	4	6	2	2					5	44
MCI-PC	12	4	3	3	1	1	2	1			6	33
MFI-PC	4	6	7	2	3	2	1	3	1	1	6	36
AB-PC	14	5	9	1	1	3	1	1			6	41
CB-PC	11	4	3	1	8	1	4				5	37

(胆石症、胆のう炎由来 16株
気管痰由来 18株
敗血症由来 11株
腸内細菌由来 20株)

(平板稀釈法 VL-Broth + Agar)
(Steel-Wool 法 48時間後判定)

表3 MFI-PC (Flucloxacillin) の臨床成績

症 例	年 令	性	病 名	1日 投与 量	日 数	総量	起 因 菌	感 受 性	効 果	副 作 用	そ の 他
1	61	♀	慢性咽頭炎 慢性気管支炎	mg 500	日 27	g 13.5	<i>Staph. aureus</i>	MFI-PC 0.2 PC 1.6	++	-	微熱, 咽頭痛消失, 菌陰性化, 喀痰減少
2	38	♂	肺結核+肺混 合感染	"	35	17.5	喀痰 (-)		+	-	痰量減少, 三者併用 CP, JM, MCI-PC で無効, 下熱, 白血 球增多正常化
3	32	♂	腎盂腎炎	"	15	7.5	<i>Staph. aureus</i>	MFI-PC 0.4 PC 1.6	++	-	菌消失
4	68	♀	胆のう炎(閉 塞性黄疸)	"	15	7.5	胆汁 (-)		+	-	下熱, 外科転科
5	33	♂	気管支炎	"	7	3.5	喀痰 (-)		+	-	ラ音消失, 下熱
6	32	♂	気管支肺炎	"	7	3.5	喀痰 (-)		+	-	胸部陰影消失, ラ音 消失, 白血球数正常 化
7	46	♂	敗血症	"	19	9.5	<i>Staph. aureus</i>	MFI-PC 1.6 PC 3.13	-	-	TC で無効, 一時下 熱するも再発熱
8	28	♂	慢性咽頭炎	"	7	3.5	-		+	-	咽頭痛, 発赤消失
9	49	♀	胆石症+胆の う炎	"	30	15.0	胆汁 (-)		+	-	微熱消失, 圧痛消失
10	22	♂	発熱(慢性骨 髄性白血病)	"	44	22.0	-		-	-	高熱不変, ステロイ ド併用, 死亡
11	70	♀	胆のう炎(胆 道癌)	1,000	8	8.0	血液 (-)		++	-	高熱消失
12	47	♀	腎盂炎, 高熱	500	3	1.5	尿 <i>Klebsiella</i> 血液 (-)	KM(++)CL(++) MFI-PC 100>	-	-	高熱不変, 尿所見不 変, CL と併用
13	66	♂	肺化膿症	"	4	2.0	<i>Staph. epid.</i>	MFI-PC 0.1> PC 100<	++	-	喀痰著減, 白血球増 多正常化
14	39	♀	胆のう炎	"	11	5.5	<i>Enterobact.</i> <i>aerog.</i>	MFI-PC 100< TC(++)CL(++)	++	-	高熱↓, 白血球数正 常化
15	23	♂	急性腎炎, 微 熱	"	21	10.5	尿 (-)		+	-	微熱消失
16	61	♀	くも膜下出血	"	14	7.0			+	-	感染予防的
17	56	♀	胆のう炎(胆 石症)	"	10	5.0	胆汁 (-)		+	-	CM と併用, 下熱,
18	18	♂	慢性腎炎, 腎 盂炎	"	20	10.0	<i>Staph. epid.</i> <i>Enterococcus.</i> 尿 (+)	{MFI-PC 0.2 PC 0.1 {MFI-PC 50 PC 50	+	-	尿所見不変, 白血球 增多正常化
19	45	♀	肝炎, 微熱	"	7	3.5	血液 (-) 胆汁 (-)		-	-	微熱不変

MFI-PC に 1.6mcg/ml と好感受性でありながら, 再発熱をくりかえした敗血症例もみられ,

症例を2, 3示す。

症例 1. 61才 ♀, 慢性気管支炎+慢性咽頭炎

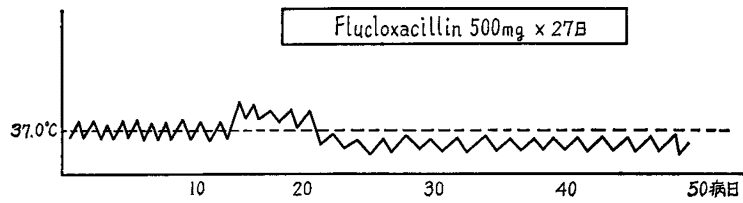
多汗, 動悸, 手振せんのため入院, 甲状腺機能亢進症の診断のため治療を行なうも, 微熱および喀痰咽頭発赤続き, 咽頭培養および喀痰培養にて *Staph. aureus* を2回連続して検出, MFI-PC に対し 0.2mcg/ml と感受性のため, MFI-PC 500mg/日投与したところ, 下熱し, 喀痰も消失, 菌の陰性化もみられた。肝・腎機能は正常範囲内の変動であった。

症例 2. 38才 ♂, 肺結核+肺混合感染

肺結核にて入院, 三者併用療法を続けていたが, 白血球增多および 100ml 近い濃黄色喀痰が続き, 38°C の発熱がみられた。JM および CP 投与にて著変なく, MCI-PC 2.0g 投与にて, 多少喀痰減少傾向がみられたが, 白血球增多および発熱は, 変らないため, MFI-PC 500mg 投与に変更した。投与後徐々に喀痰量減少し, 発熱および白血球增多も正常化した。肝機能には, 投与後異常はみられなかった。

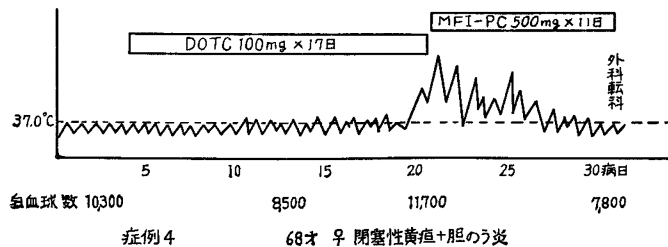
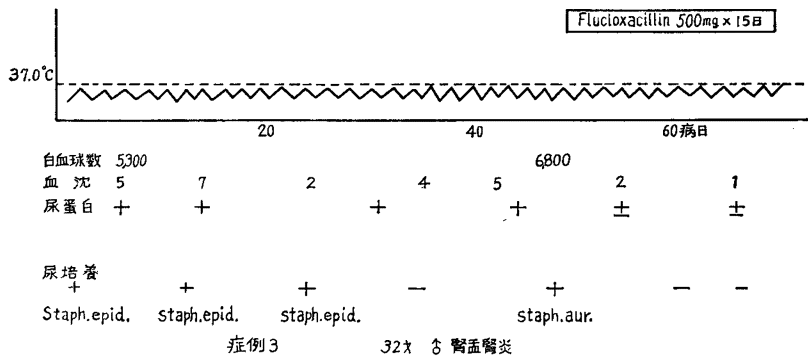
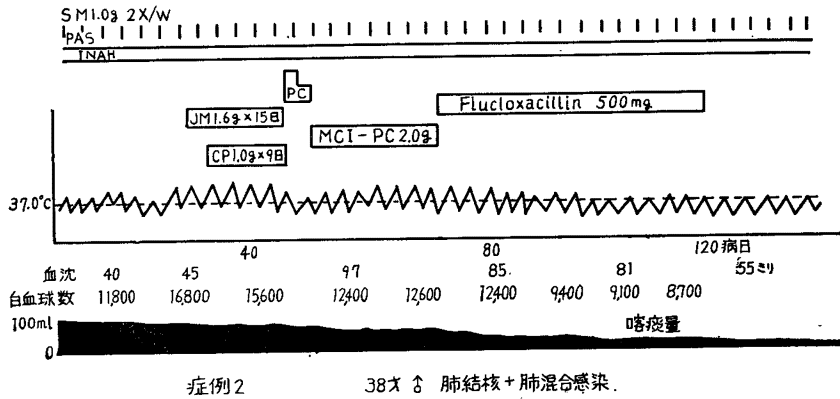
症例 3. 32才 ♂, 腎盂腎炎

尿蛋白は(+), 尿培養にて *Staph. epidermidis* を頻回に検出したため, MFI-PC 500mg 投与したところ, 菌陰性化し, 尿所見も改善がみられた。



白血球数	6300	6200	4900
血沈	9	20	7
咽頭培養	+	+	-
喀痰	Staph.aur.	Staph.aur.	Klebsiella

症例1 61才♀ 甲状腺機能亢進症、慢性咽頭炎、慢性気管支炎



症例 4. 68才 ♀, 閉塞性黄疸+胆のう炎

高度の黄疸があり, アルカリフォスファターゼも92.0 KA 単位と高値を示し, DO-TC 投与で, 白血球増多も正常化していたが, 39°C 台の発熱および白血球増多が続いたため, MFI-PC 投与, 平熱化し外科へ転科した。胆汁培養陰性であり, アルカリフォスファターゼおよび GOT は高値を示したが, 原疾患によるものと思われた。

症例 7. 46才 ♂, 敗血症

高熱, 白血球増多が続き, 静脈血培養にて *Staph. aureus* を検出, MFI-PC (1.6 mcg/ml), TC, PC-G に感受性あり, TC 投与するも発熱変わらず, そこで本剤投与したところ, 3日目より下熱, 白血球増多も正常化

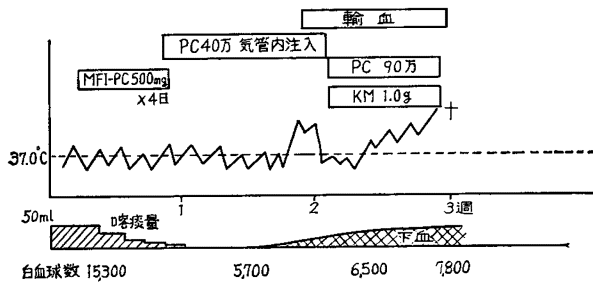
したが, 15日目より再発熱がみられた。血液培養は初回のみ陽性で, 以後は毎回陰性であった。肝・腎機能には異常はみられなかった。

症例13. 66才 ♂, 肺化膿症

三層形成, 汚い悪臭ある喀痰が1日40ml 近くあり, 白血球増多, 胸部レ線に陰影あり, 喀痰中より *Staph. epidermidis* を頻回に検出。PC-G 100 mcg/ml < の高度耐性であったが, MFI-PC 0.1 mcg/ml 以下の高度感受性のため本剤投与, 500 mg 4日にて喀痰著減, 白血球増多も正常化した。下血のため死亡した。

症例14. 39才 ♀, 胆のう炎

右季肋部痛のため入院, 入院7日目に 39.6°C の高熱。右季肋部圧痛および自発痛, 黄疸生じ, 白血球増多, 好中球増多がみられ, 胆汁培養にて B-galle より *Enterobacter aerogenes* 検出, TC, SM, CL に感受性で MFI-PC には 100 mcg/ml 以上と低感受性であったが, 本剤を投与したところ, 下熱し, 白血球増多も正常化, 季肋部痛も消失をみた。



Staph. epidermidis

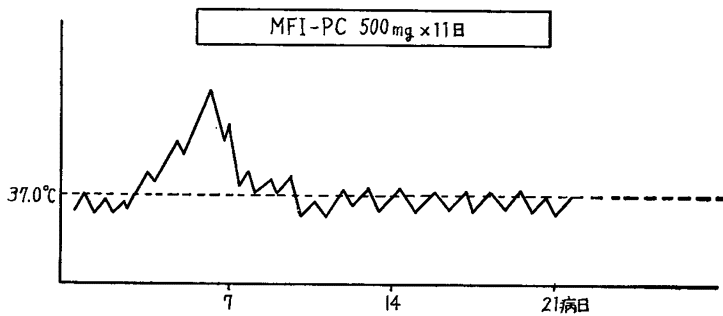
MFI-PC	PC-G	TC	KM	CM	CER	PC	EM	OM
0.1>	100<	+	+	+	+	-	-	-

症例13 66才 ♂ 肺化膿症

IV. 副作用 (表4, 図4)

全例で, 本剤内服による副作用と思われるものは認められなかった。

また, 本剤投与前, 中および後に検査し得た症例での, GOT, GPT, アルカリフォスファター



白血球数	3400	11,100	7,700	5,000	4,800
好中球		90%	73%		
BSG (1')		21	61	40	
血液培養		-			
胆汁培養 (B胆汁)		+	<i>Enterobacter aerogenes</i>		

MFI-PC	TC	SM	KM	CL	PC	EM	OM	CM
100<	+	+	+	+	-	-	-	-

症例14 39才 ♀ 胆のう炎

表4 Flucloxacillin 投与前, 中, 後の肝・腎機能

症例	S-GOT			S-GPT			Al-Phos.			ZTT			BUN		
	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後
1	35	34	14	25	30	12	7.2	7.2	9.0	8	8		21	8	10
2	31		16				17.6		8.6	17.5		13.5			
3	14		32	9		12	6.8		6.0			5	15		15
4	355	212	270			64	92.0	100.0		6.5		3.5	10		7
5	28		26	18		16	7.4		7.4			8			9
6	17		16	13		14	4.4		5.2	2.5		3	10		10
7	28		28			16	9.4		8.6			7.5	8	12	10
8	28		18	20		15	7.4		7.0	7		8	12		9
9	200	272	272	176	245	273	49.0	65.0	73.0	4	4	5.5			
10	41						6.2			10.5			18		
11	270			64						3.5			10		
12	22		10	12		10				3.5		3.5	11		10
13	7		14				6.6		7.2	14		10.5	12		10
14	54		28			15	5.3	16.0	7.5	10			6		8
15	22		18				7.4		7.4	12		12	23		20
16	20		17	11		13	8.0		7.4	7		9	23		17
17	28		30	18		16	15.2		15.0	7.5		7.0	13		13
18	9			7			7.5			2			18		24
19	270		148			58	9.3		7.2	21		21	12		11

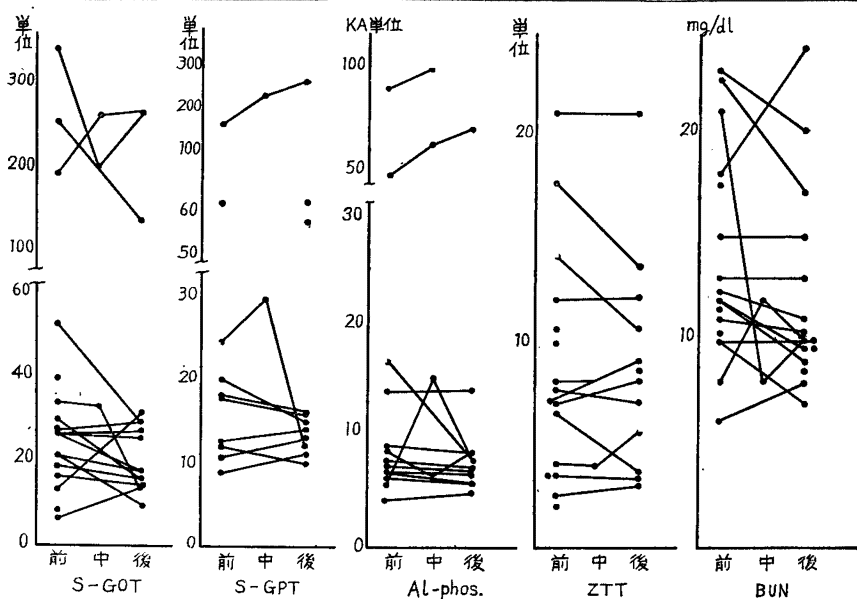


図4 Flucloxacillin 投与前, 中, 後の肝・腎機能

せ, ZTT, BUN につき, 変動をみると, 肝および胆のう疾患例で肝機能に異常値を示した例, および尿路疾患で BUN に異常値を示した例がみられるが, 原疾患によるものと考えられ, その他の点ではすべて正常範囲内

の変動であつた。

V. 総括および結語

MFI-PC (Flucloxacillin) を使用して, 基礎的ならび

に臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1. *Staphylococcus aureus* に対しては、PC 耐性株は、MFI-PC には 1.56 mcg/ml 以下の感受性で、交叉耐性は認められない。

2. *E. coli* に対しては、MFI-PC は 100 mcg/ml 以上の MIC で、無効であった。

3. 無芽胞嫌気性菌については、一定の傾向は認められなかった。

4. 臨床的には、19例の内科領域感染症に、1日 500 mg 投与し、15例 (78.9%) に有効であった。

5. 内服による本剤の副作用は認められず、肝・腎機能でも、本剤によると思われる異常は認められなかった。

6. 以上の成績より、症例を十分に選択して用いるな

らば、今後、おおいに期待し得る抗生剤と考えられる。

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シンポジウムにおいて発表（アンケートおよび誌上発表）し、Flucloxacillin 研究会（東京）において発表した。御指導、御校閲を賜った福島孝吉教授に感謝し、臨床例を担当された教室員各位、臨床分離菌を分与して下さった本学中検細菌部の方々に御礼申し上げる。

VI. 参 考 文 献

- 1) Beecham 社文献集
- 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 "Flucloxacillin"
- 3) Flucloxacillin 研究会（東京）

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN

AKIRA ITO, KAZUO TARAO, TAKATO GOTO & MOTOYOSHI HIROI
The First Internal Medicine, Yokohama City University, Medical School
(Director : Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

The results of our studies on flucloxacillin (MFI-PC) were summarized as follows :

1. The sensitivity of 50 strains of *Staph. aureus* isolated from patients, to flucloxacillin was measured by the plate dilution method. M. I. C. s of MFI-PC to all of these strains including 60% of penicillin G-resistant strains were less than 1.56 mcg/ml.

2. On 21 strains of *E. coli*, the M. I. C. s of MFI-PC were 100 mcg/ml or more.

3. In clinical application of MFI-PC with daily doses of 500 mg by oral, 15 out of 19 cases obtained effective results.

4. As the side effects, no significant one was observed.