

Flucloxacillin の基礎的並びに臨床的検討

木下康民・山作房之輔・鈴木啓元・渡部 信・土田 亮・武田 元・

薄田芳丸・桑原俊夫・小林 裕

新潟大学医学部木下内科教室

貝沼知男

新潟労災病院内科

Isioxazolyl 系合成 penicillin の新しい誘導体である Flucloxacillin (MFI-PC) の基礎的・臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 試験管内抗菌力

臨床材料から分離し、保存した *Staphylococcus aureus* 46株について、Heart infusion agar 培地による抗菌力試験を行ない、Dicloxacillin (MDI-PC) の成績と比較した。薬剤の濃度段階を 2 mcg/ml から 2 倍段階稀釈した以外は、化学療法学会標準法によつた。MFI-PC の MIC は 0.06 mcg/ml 1株, 0.12 mcg/ml 18株, 0.25 mcg/ml 25株, 0.5 mcg/ml 1株, >2.0 mcg/ml 1株であり、MDI-PC は 0.12 mcg/ml 7株, 0.25 mcg/ml 33株, 0.5 mcg/ml 5株, >2.0 mcg/ml 1株で、MFI-PC により MDI-PC より 1 段階低濃度で発育阻止される菌株がしばしば認められた。なお、*Staph. aureus* 209 P 株に対する MIC は MFI-PC, MDI-PC ともに 0.06 mcg/ml であつた (表 1)。

表 1 臨床分離保存黄色ブドウ球菌
46株の MIC (mcg/ml)

	>2.0	0.5	0.25	0.12	0.06
MFI-PC	1	1	25	18	1
MDI-PC	1	5	33	7	

II. 血中・尿中濃度

MFI-PC 500 mg 内服時の血中濃度を測定した。内服は食後 2.5～3 時間の空腹時に行ない、腎機能正常群 (4 例) では 1, 2, 3, 6, 9 時間後、腎機能軽度障害群 (3 例)、高度障害群 (3 例) では 1, 2, 3, 4, 6, 9, 24 時間後に採血し、クエン酸ソーダ加磷酸緩衝剤¹⁾を加えた小試験管に入れ、pH を 6.5 に補正し、血清分離後は測定まで -20°C のアイスストッカー内に保存した。薄層 Cup 法は金沢¹⁾の方法に従い、検定菌は *B. subtilis* PCI 219 株を用い、標準液の稀釈は血清を用いた。血中濃度半減期は、各例についてピークから腎機能正常群、

軽度障害群では 9 時間後まで、高度障害例では 24 時間後までの血中濃度から最小 2 乗法を用いて計算し、偏差は標準誤差で表わした (図 1)。

尿中濃度は、正常群では内服 0.5, 1.5, 2.5, 6, 9, 24 時間後、軽度および高度障害群では 2, 4, 6, 9, 24 時間後に、残尿しないよう注意して自然排尿させ、pH 6.5 の M/15 磷酸緩衝液で 10 倍稀釈して測定した。この際の標準液は、尿の稀釈に用いた pH 6.5 の磷酸緩衝液を用いた。腎からの MFI-PC のクリアランスは、正常群では 1.5～2.5 時間の尿と 2 時間後の血中濃度、軽度および高度障害群では 2～4 時間の尿と 3 時間後の血中濃度を用いて計算した (図 2)。

腎機能正常群の平均血中濃度ピークは、1 時間後の 8.62 mcg/ml、血中濃度半減期 (T/2) は 1.86 ± 0.205 時間で、9 時間後には痕跡程度となつた。6 時間までの尿中回収率は 29% で、MFI-PC の腎からのクリアランス (C_{MFI}) は 41.12 ml/min であつた。

GFR 40～70 ml/min の腎機能軽度障害群の平均血中濃度ピークは、2 時間後で 15.83 mcg/ml となり、正常例よりピークに達する時間が遅れ、高い値を示したが、その後急速に減少し、T/2 は 1.26 ± 0.163 時間で正常例より短かく、9 時間後には痕跡程度となつた。6 時間後までの尿中回収率は 24% で、 C_{MFI} は 35.74 ml/min であつた。

GFR 10 ml/min 以下の腎機能高度障害群の平均血中濃度ピークは、3 時間後で 15.6 mcg/ml となり高くかつ遅れて出現し、9 時間後にも 3.75 mcg/ml、24 時間後に痕跡程度となり、T/2 は 3.25 ± 0.765 時間に延長した。尿中回収率は 24 時間後にも 1% に達せず、 C_{MFI} は 0.05 ml/min できわめて低値を示した。

以上の成績は、正常例でも尿中回収率が低いこと、高度腎機能障害例では高い血中濃度が相当時間持続するにかかわらず、尿中回収率がきわめてわずかであることから、がんらい腎外排泄が大きく、とくに、腎障害時の血中濃度減衰は、主に腎外排泄によつて生ずることを示唆した。

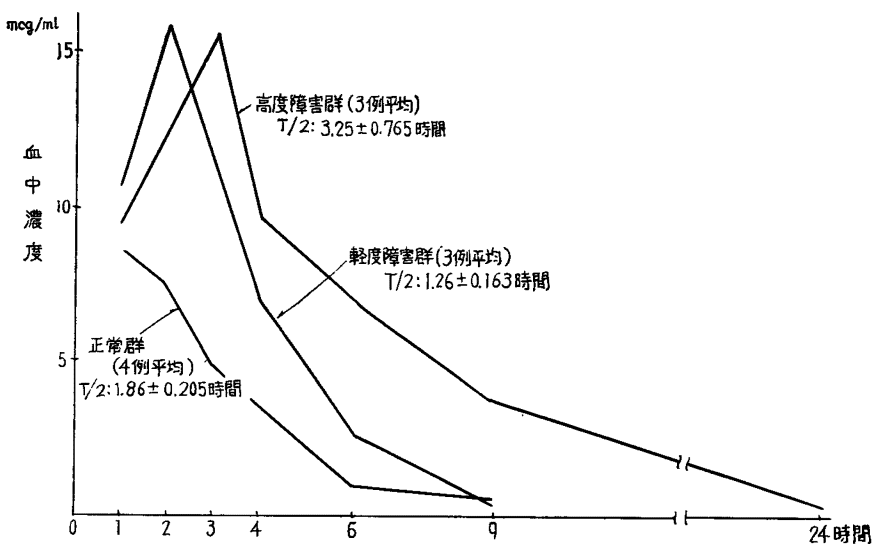


図1 各種腎機能障害群におけるMFI-PC500mg内服時の血中濃度

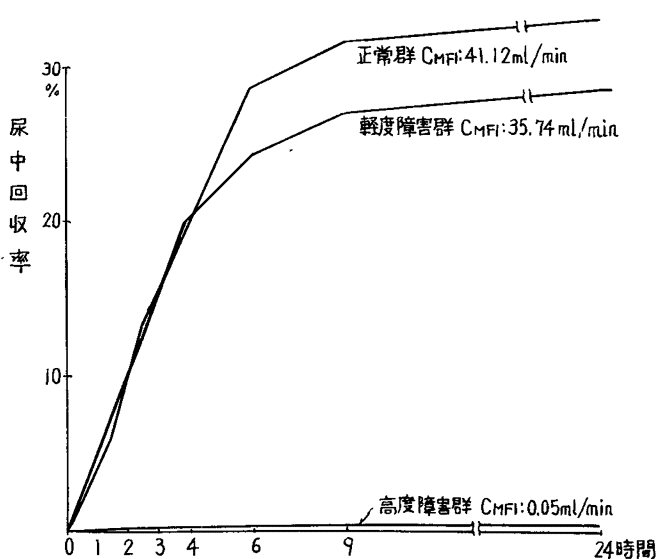


図2 各種腎機能障害群におけるMFI-PC500mg内服時の尿中回収率及びMFI-PCクリアランス

III. 臨床成績

呼吸器系感染症の7例にMFI-PCを使用した(表2)。肺炎の3例について述べる。

症例 1. T. T. 42才 男 (図3)

入院の約2週間前から、咳、痰、熱感があり、熱は38°C以上になり、1週間前に某医で胸部X線写真により肺炎

と診断され治療をうけ、やや下熱したが、X線像が増悪し、紹介されて入院した。入院時体温は37°C台であつたが、咳が強く、痰は少量で、血沈、1時間値92mm、白血球数13,100、胸部X線像では、右上肺野、とくにS₂とS₃の部位に肺炎陰影が認められた。喀痰培養では溶連菌が検出され、ディスク法による感受性検査では、PC、TC、CP、EM、CERに(卅)の感性を示した。MFI-PCを1日500mgずつ用いたところ、体温は4日目には平熱となり、咳は約10日後に消失、胸部X線像も漸次改善した。MFI-PCは退院後も服用を続け、85日間に42.5gを用いた。

症例 2. M. S. 52才 男(図4)

入院10日前から39°Cの発熱があり、某医によりCP 1日1gを1週間与えられたが咳、痰とともに38°C前後の発熱が連日出没し、入院2日前から体温は37°C台となつた。入院時には体温37.3°C、白血球数9,500、血沈1時間値124mmで、咳、痰は軽度、胸部後中部に小水泡音を聴取し、胸部X線像では右上肺野S₂に濃厚な肺炎陰影が認められた。喀痰培養では黄色ブドウ球菌が検出され、ディスク法による感受性検査では、SM、

表2 MFI-PC の臨床成績

症例	氏名	年齢	性	病名	症状	1日量	総量	効果
1	T. T.	42	男	肺炎	熱・咳・痰	500 mg	42.5 g	有効
2	M. S.	52	男	肺炎	熱・咳・痰	500 mg	36.5 g	やや有効
3	M. H.	33	男	肺炎	熱・咳・痰	500 mg	21 g	著効
4	N. K.	20	女	扁桃炎	熱・咽頭痛・膿苔	1g~500 mg	8 g	著効
5	M. Y.	13	男	扁桃炎	熱・咽頭痛・膿苔	375~250 mg	2.5 g	著効
6	N. G.	35	男	扁桃炎	咽頭痛・膿栓	500 mg	1.5 g	有効
7	S. H.	23	女	扁桃炎後発熱	熱・咳・痰	500 mg	6 g	有効

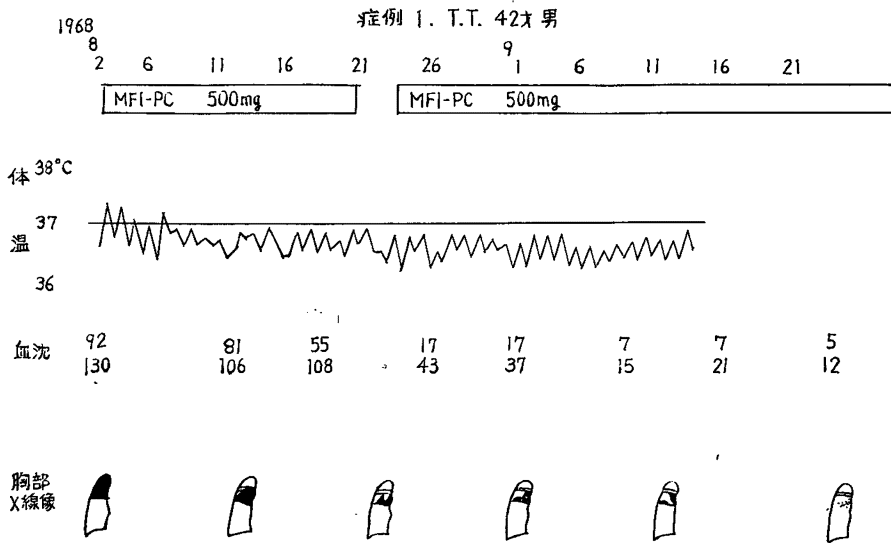


図3 症例1の経過

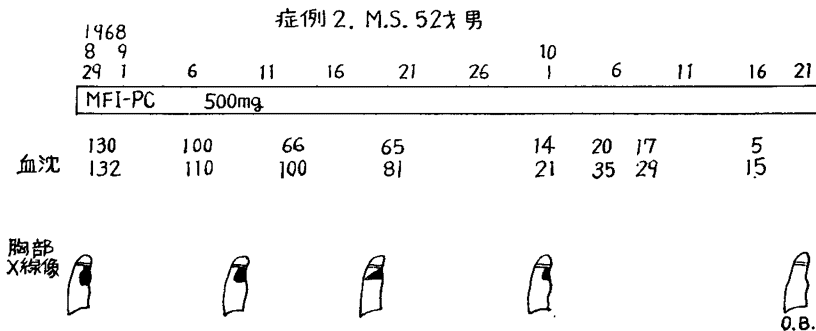


図4 症例2の経過

TC, CP, CER に (卅), PC, EM に (+) 感性であった。MFI-PC は 1日 500 mg ずつ 73日間, 計 36.5 g 使用したが, 咳, 痰は漸次減少し, 約 3 週間後に, 痰はまったく消失, 4 週間後には咳も消失した。胸部 X線像は濃厚な陰影が次第に淡くなり, 1 カ月後にはまだわず

かに存在したが, 1 カ月半後には完全に消失した。

症例 3. M. H. 33才 男 (図 5)

1 m の高所から墜落して骨盤骨折して整形外科へ入院したが, 悪感とともに 38.5°C に発熱し咳, 痰を伴ない, その後も 37.5~38°C の熱があるので, 骨折 6 日目に胸部

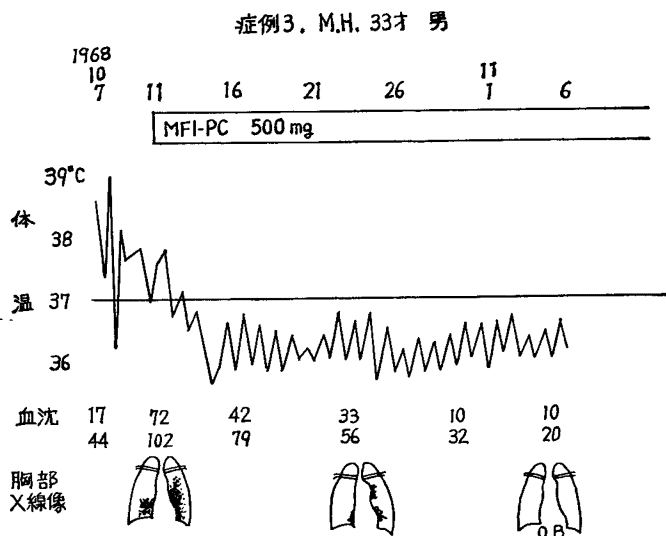


図5 症例3の経過

X線検査したところ、左全肺野、右下肺野に気管支炎陰影、左肋膜滲出液貯留と心陰影拡張を認めた。同日からMFI-PC 1日 500 mg ずつ内服させ、内科へ転科させた。体温は翌日から 37°C 以下となり、自覚症状は大いに改善し、血沈 1 時間値は 72 mm から 6 日後には 42 mm、2 週間後に 33 mm となり、胸部 X 線像でも陰影の大半は消失し、その後も良好な経過を続け全治した。MFI-PC は 42 日間、計 21 g 使用したが、MFI-PC 治療開始前の喀痰培養では、溶連菌が検出されディスク法の感受性検査では、PC, TC, CP, EM に (H) 感性であった。

以上 3 例の肺炎例の中、症例 1 は自覚症状の改善は速かであったが、X 線像の改善がやや遅れたので有効、症例 2 は自覚症状、X 線像の双方共遅れて改善したので、やや有効、症例 3 は症状、X 線像の双方共著明に改善したので著効と判定した。

他の軽症上気道感染症のうち、症例 4, 5 は著効、6, 7 は有効であった。

IV. 結 語

1) MFI-PC は黄色ブドウ球菌に対して強い抗菌力

を有し、MDI-PC と比較して、やや低い濃度で多くの菌の発育を阻止した。

2) 500 mg 内服時の高度腎機能障害例の血中濃度半減期は、正常例より約 2 倍近く延長したが、尿中回収率は正常例の 1/100 以下で、本剤は腎外排泄が大であることを示した。

3) 肺炎 3 例を含む呼吸器感染症 7 例に MFI-PC を使用し、著効 3 例、有効 3 例、やや有効 1 例の成績を得た。全例に認むべき副作用はなく、とくに、長期間使用した肺炎の 3 例は肝機能、尿を頻繁に検査したが、まったく異常所見を認めなかつた。

文 献

- 1) 金沢 裕・倉又利夫：Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin の体液中濃度測定法、感受性ディスク法、ペニシリン分解酵素抵抗性に関する検討ならびに臨床経験 *Chemotherapy* 12 (suppl.): 5~13, 1964

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN

YASUTAMI KINOSHITA, FUSANOSUKE YAMASAKU, HIROYUKI SUZUKI,
MAKOTO WATANABE, RYO TSUCHIDA, HAZIMU TAKEDA,
YOSHIMARU USUDA, TOSHIO KUWABARA & YUTAKA KOBAYASHI

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

TOMOO KAINUMA

Niigata Rosai Hospital

On flucloxacillin, fundamental experiment and clinical application were performed.

1. Antimicrobial activities of flucloxacillin against 46 strains of *Staphylococcus aureus* were tested in comparison with those of dicloxacillin *in vitro*. The minimal inhibitory concentrations of both antibiotics were in the range of 0.06–0.5 mcg/ml excluding one strain. This exceptional strain grew on the heart infusion agar plates containing of 2 mcg/ml of each antibiotic.

2. In four normal subjects after a single oral dose of 500 mg of flucloxacillin, the mean peak of serum level was 0.62 mcg/ml, the half-life time 1.86 ± 0.205 hours, urinary recovery after six hours 29%, and renal flucloxacillin clearance 41.12 ml/min., while in three uremic patients these values were 15.6 mcg/ml, 3.25 ± 0.765 hours, 0.25%, and 0.05 ml/min. respectively.

3. Seven patients with respiratory infection including three pneumonia were treated with oral administrations of flucloxacillin. The therapeutic effects of flucloxacillin were excellent in three patients, good in three and relatively good in one. No side effect was observed.