

内科領域における Flucloxacillin の使用経験

丸本 晋・三品頼甫・赤松春義・谷口三津夫

京都府立医科大学第二内科

水谷昭夫

京都府立医科大学臨床検査部

はじめに

最近、イギリスの Beecham 研究所で合成された Flucloxacillin (Methylchlorofluorophenyl-isoxazolylpenicillin monohydrate の Na 塩) は、耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌に、強い抗菌力を示すイソキサゾリル系ペニシリンのひとつで、その有効血中濃度は Dicloxacillin に較べるとやや高いといわれている。

この論文では、Flucloxacillin (以下 MFI-PC と略す) の内科領域の感染症に試用した経験について、また同時に本剤と Cloxacillin, Dicloxacillin, Ampicillin (以下 MCI-PC, MDI-PC, AB-PC と略す) との抗菌スペクトラムの比較、ならびに血清蛋白との結合能について比較検討した結果について報告する。

実験方法

本学臨床検査部細菌検査室で分離した病巣由来の黄色

ブドウ球菌、その他のグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌、多剤耐性ブドウ球菌について、各薬剤の平板寒天順列稀釈法による最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定法は日本化学療法学会標準法にしたがった。

血清蛋白結合能測定は KUNIN の方法¹⁾に準じ、健康男子 4 人からえたヒト血清 5 ml を、Visking cellulose tube 20/32 に封入し、さきのペニシリン各 1×10^{-4} モル濃度を含む pH 7.4 の Krebs ringer phosphate buffer 10 ml を入れた遠心管中に浮遊させる。透析は、緩徐に回転しつつある turn table に固定した缶の中に、さきの遠心管を入れ、4°C、24 時間の条件で行なった。

ペニシリン濃度の定量には、検定菌に *Bacillus subtilis* ATCC-6633 を用い、Penicillin G をスタンダードとして、ディスク法で 1 試料につき 5 回繰返し測定した。すべての実験は 2 回ずつ行なった。

表 1 中央検査室保存株の MFI-PC および対照薬に対する感受性

	MFI-PC	MCI-PC	MDI-PC	AB-PC
<i>Str. hemolyticus</i>	0.2	0.2	—	—
<i>Staph. aureus</i>	0.1	0.1	—	—
<i>Staph. aureus</i>	0.78	0.39	0.78	>100
<i>Str. faecalis</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Str. faecalis</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Alcarigenes sp.</i>	>100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i>	>100	>100	>100	6.25
<i>E. coli</i>	>100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i>	>100	>100	>100	12.5
<i>E. coli</i>	>100	>100	>100	12.5
<i>E. coli</i>	>100	>100	>100	6.25
<i>Klebsiella sp.</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Klebsiella sp.</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Pseud. aeruginosa</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Pseud. aeruginosa</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Pseud. aeruginosa</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Proteus group</i>	>100	>100	>100	100
<i>Proteus group</i>	>100	>100	>100	3.13

表2 臨床分離の耐性ブドウ球菌に対する MFI-PC および対照薬の感受性 (8株)

Strain	MFI-PC	MCI-PC	MDI-PC	AB-PC
No. 1	1.56	1.56	3.13	>100
No. 2	1.56	1.56	1.56	>100
No. 3	1.56	3.13	3.13	3.13
No. 4	1.56	0.78	1.56	100
No. 5	0.78	0.39	0.78	>100
No. 6	0.2	0.2	0.2	0.2
No. 7	1.56	1.56	1.56	100
No. 8	0.78	0.39	1.56	50

表3 MFI-PC および対照薬の血清蛋白結合度 (%、透析法)

薬 剤	結 合 能		平 均
MFI-PC	87%	88%	87.5%
MCI-PC	84	82	83.0
MDI-PC	89	85	87.0
AB-PC	28	19	23.5

本学細菌検査室での起炎菌の同定は、Bergey's Manual of Determinative Bacteriology²⁾ (1957) に従い、また薬剤感受性試験は市販の昭和1濃度ディスク法によつて行なつており、MFI-PC 適用症例には、MFI-PC 感受性試験のみ標準の順列稀釈法で、他剤については上記昭和1濃度ディスク法で実施した。

実 験 成 績

1. MFI-PC の抗菌スペクトラム

実際臨床において、遭遇することの比較的多い細菌に対する MFI-PC の MIC を、さきの MCI-PC、MDI-PC、AB-PC の MIC と対比して示したのが表1であるが、MFI-PC は溶連菌、黄色ブドウ球菌に有効で、大便レンサ球菌、大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌、変形菌に無効で、イソキサゾリル系ペニシリンの MCI-PC、MDI-PC と、ほぼ同様の抗菌スペクトラムを示した。

表2は、臨床分離の耐性ブドウ球菌8株に対する MFI-PC、MCI-PC、MDI-PC、AB-PC の抗菌力を比較検討した成績で、これら耐性ブドウ球菌に対する MFI-PC の MIC は MCI-PC とほぼ等しく、MDI-PC よりやや優れており、さきの抗菌スペクトルからは広範囲の感受性が認められた AB-PC は、耐性ブドウ球菌に対してはやはり抗菌力は弱いという成績がえられた。

2. MFI-PC の血清蛋白結合能

さきに述べた、透析法で測定した MFI-PC および対

照ペニシリンの血清蛋白との結合度は、表3のごとくで、MFI-PC の血清蛋白結合度87.5%は、MDI-PC の87.0%に等しく、MCI-PC の83.0%よりやや高い。

3. 臨床使用成績

内科領域で遭遇した感染症19症例に対し、MFI-PC 1日1.0g を4回に分けて経口投与した。対象とした疾患の内訳は表4のごとくで、同時にその臨床使用成績を総括した。

MFI-PC の適用に当つては、さきの方法による起炎菌の同定と薬剤感受性試験を行なっているが、それらの検査の結果を待たずに治療を開始した症例も少なくない。表5は治療に先立つて行なつた薬剤感受性検査の成績であるが、このうち表5および6の Case 1, 4, 8, 13に対しても、MFI-PC 治療を実施しており、厳密な臨床試験となりえなかつた。表6は表5と同じ症例の MFI-PC の平板寒天法での MIC と、ペニシリン系薬剤の昭和1濃度ディスク法の成績を対比させ、後者の感受性については、無し(-)、弱(W)、中等度(M)、およびきわめて感受性(S)、の4段階に分けて記載した。

今回の MFI-PC の治療の対象とした表4の19症例の、治療成績は、そのうち14症例に有効、つまり有効率74%という内容であるが、やはり MFI-PC に感受性のあるグラム陽性球菌感染症に有効であるが、大腸菌、変形菌、緑膿菌感染症には無効であつた。しかし1, 2症例の例外がみられた。またこれら19症例にみとめられた副作用は1例に軽度の胃障害、これは服用数日でおこつており、投与しながら一過性に軽快した。1例には黒舌症があつた。これについてはつぎの症例3で詳細に述べることにする。

上記の症例の中から興味ある経過を示した2, 3のものを例示すると、次のとおりである。

症例1 (M. I. 18才女) (図1)

昭和41年夏、16才で発症し、経過および腎生検像から典型的なネフローゼ症候群と診断した症例であるが、満2

表 4 Flucloxacillin の臨床使用症例総括

症例	性別	年齢	診断名	起炎菌	投与日数	状	効果判定 (MFI-PC投与中止の時点で判定)	副作用
1. M. I.	女	18	全身性プロンケル症 慢性腎盂腎炎 ネフロローゼ症候群	黄色ブドウ球菌 大腸菌(++)	40	全身プロンケル症, 発熱, 食欲不振 尿沈渣赤血球(+), 白血球(++)	有効: 菌陰性化, 左所見陰性化	無し
2. S. Y.	女	54	急性腎盂腎炎	黄色ブドウ球菌(+) 大腸菌(++)	10	全身倦怠感, 発熱, 腰痛, 排尿痛, 白血球增多症 (11,700), 尿沈渣, 赤(+), 白(++)	有効: 菌陰性化, 白血球增多症(10,000) 赤沈 17mm, 尿沈渣, 赤(+), 白(+) 以外陰性化	無し
3. D. I.	男	69	慢性腎盂腎炎	变形菌(++)	28	疲労性, 白血球增多症(10,900), 赤沈 36 mm 尿沈渣, 赤(-), 白(++)	有効: 菌陰性化, 自沈症消失, 白血球数 7,500, 赤沈 5 mm	黒舌症
4. M. Y.	女	54	急性腎盂腎炎	大腸菌(++)	2	寒戦, 発熱, 右腰痛, 赤沈 75 mm, 尿沈渣, 赤(-), 白(++)	無効: 菌陰性化せず, 左所見陰性化せず	無し
5. W. A.	女	64	慢性腎盂腎炎 腎結核 橋本甲状腺炎	变形菌(++)	14	頻尿, 排尿時痛感, 白血球增多症(9,100), 赤沈 60 mm, 尿蛋白(++)	有効: 菌陰性化せず, 白血球数 8,400, 尿 蛋白(+), 尿沈渣赤(-), 白(++)	無し
6. S. T.	男	53	肺炎, 肺結核症	緑膿菌	7	咳嗽, 痰, 発熱, 白血球增多症(19,200), 赤沈 100 mm	無効: 菌陰性化せず, 左所見陰性化せず	無し
7. T. I.	女	45	慢性気管支炎, てん かん, 単純性甲状腺腫	溶連菌	21	咳嗽, 痰, かれ声, 白血球数 5,800, 赤沈 8 mm	有効: 菌陰性化, 左所見陰性化	無効不 食慾不振 胃部不 快感
8. S. Y.	女	48	急性気管支炎	溶連菌	7	咳嗽, 痰, 白血球数 7,600	有効: 菌陰性化, 左所見陰性化	無し
9. S. M.	男	69	急性気管支炎	黄色ブドウ球菌	14	咳嗽, 痰, 白血球增多症(9,400), 赤沈 30 mm	有効: 菌陰性化, 左所見陰性化	無し
10. S. H.	女	49	慢性気管支炎	溶連菌	14	咳嗽, 痰, 発熱, 白血球数 5,300, 赤沈 4 mm ASLO 500 X以上	有効: 菌陰性化, 左所見陰性化	無し
11. M. T.	女	28	急性気管支炎	陰性	5	はなかせ, 咳嗽, 痰, 頭痛, 白血球数 4,400, 赤沈 10 mm	無効: 左所見軽快せず	無し
12. F. K.	女	18	胆のう炎	陰性	14	発熱, 右季肋部痛, 白血球数 6,500, アルカリ オオスターゼ 5.4 BL単位, B胆汁欠	無効: 発熱とれず, アルカリオオスターゼ 3.0 BL単位, B胆汁欠のまま	無し
13. K. Y.	女	15	全身性ブドウ球菌 感染症	黄色ブドウ球菌	19	発熱, 扁桃肥大, 発疹, 関節痛, 全身倦怠, 食欲 不盛, 肝肥大, 白血球增多症(9,300), 赤沈 54 mm	有効: 菌陰性化, 左所見陰性化	無し
14. M. N.	男	31	急性咽喉炎	緑膿菌	4	咽頭痛, 咽頭部発赤, 白血球数 8,600	無効: 菌陰性化せず, 左所見軽快せず	無し
15. T. Y.	男	16	急性咽喉炎	溶連菌	31	咳嗽, 痰, 咽頭痛, 咽頭部発赤, 発熱, 肩関節 痛, 白血球数 7,200, 赤沈 4 mm, ASLO 333 X	有効: 菌陰性化, 左所見のうち ASLO 333 X以外すべて陰性化	無し
16. S. Y.	男	17	急性咽喉炎	陰性	7	はなかせ, 痰, 発熱, 咽頭部発赤, 白血球增多 症(9,100), 赤沈 9 mm	有効: 左所見陰性化	無し
17. N. I.	男	18	急性咽喉炎	-	5	発熱, 咳嗽, 咽頭部痛, 咽頭部発赤	有効: 左所見陰性化	無し
18. D. N.	男	20	急性口内炎 (歯肉炎)	-	4	歯肉部痛, 発熱	有効: 左所見陰性化	無し
19. K. A.	女	23	急性咽喉炎	黄色ブドウ球菌 溶連菌	5	発熱, 咽頭部痛, 扁桃肥大, 発赤および苔, 白 血球数 7,600, 赤沈 38 mm	有効: 溶連菌(+) 菌陰性化し, 白血球数6,100	無し

備考 i) 腎盂腎炎, 尿路感染症における起炎菌の尿菌量測定法は, 尿 1 ml 中菌数 1 万以下を(+), 5 万前後(1~10万)を(++), 10 万以上を(+++)という判定基準を用いた。 ii) 1 日 1g 投与 iii) MDI-PC にみられる内服時の臭気が MFI-PC にはない点より, 内服しやすいい薬剤といえよう。

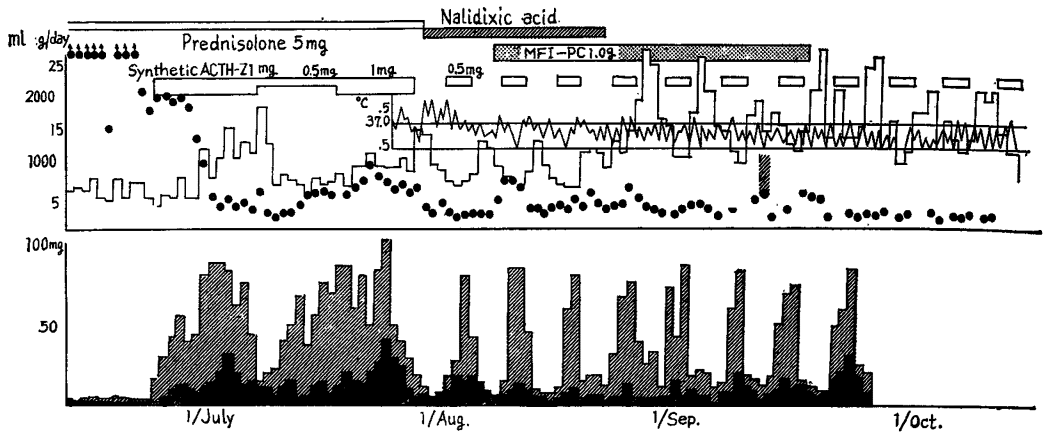


図1 症例報告 M.I 18才女 ネフローゼ症候群

年の間、プレドニソロン、ACTH-Z、デキサメサゾンなどによる再三の治療に抵抗性を示し、その原因が、治療経過中にくりかえし併発した腎盂腎炎、丹毒などの感染症にあると retrospective に考えられた症例である。したがって、これまでも合成コルチコイドに併用して Penicillin G, Chloramphenicol, Nalidixic acid, AB-PC 等々による化学療法を余儀なくされたのであるが、図1上段の黒丸で示す尿蛋白1日排泄量の経過が示すように、ネフローゼ症候群の改善はみとめられなかつた。この症例に、昭和43年6月27日から、図1のごとく合成 ACTH-Z 1日 1.0 mg 投与による治療を再開したところ（図1下段の斜線柱は、尿 17-OHCS 1日排泄量、黒柱は 17-KS 1日排泄量を示している）、尿蛋白排泄量も、一度は1日1~2g にまで減少したのであるが、再増、同時に尿中大腸菌の再増、全身倦怠、食欲不振、37~38°C におよぶ発熱、全身にフルンケル症の発症をみるに至つた。このような経過は、それまでもしばしば悩まされてきたものであるが、まず尿路感染症に Nalidixic acid を投与したが、自覚症、微熱、フルンケル症は改善されなかつた。フルンケルの膿汁からは黄色ブドウ球菌が検出され、MFI-PC に感受性をもつことが認められたので、MFI-PC 1日 1.0 g を投与したところ、フルンケル症の劇的な軽快、治癒とともに、下熱、自覚症の改善がみられた。ついで尿蛋白も合成 ACTH-Z の週3日投薬、4日休薬という投与方式により、波状を画きつつ減少するという経過（図1）をとつた。

要するに高度の蛋白尿、低蛋白血症を主体とし、しかも細菌感染に対する抵抗性の減弱しているネフローゼ症候群に合併した尿路感染症、丹毒その他の感染症は、いほうでは化学療法に抵抗し、またいほうでは原疾患の腎障害を助長するという悪循環が成りたち、ACTH、

合成コルチコイド治療にも抵抗を示すようになる。このような悪条件下のネフローゼ症候群に MFI-PC が著効を奏し、ついで、ネフローゼ症候群治療をも容易ならしめたものといえよう。

症例2 (S.Y. 54才 女) (図2)

尿細菌定量培養法で、黄色ブドウ球菌(+)と大腸菌(++)が証明された急性腎盂腎炎症例で、薬剤感受性試験の結果を待たずに MFI-PC 1日1.0 g を投与したところ、下熱、自覚症の改善とともに、尿沈渣、尿細菌定量培養所見も軽快したが、さらに AB-PC, Nalidixic acid による継続投与を行なつた経過は図2に示したとおりである。この MFI-PC で、黄色ブドウ球菌の陰性化とともに大腸菌の菌数まで減少した機序については不明である。

症例3 (D.I. 69才 男) (図3)

発見以来5年を経過している腎石症に合併した変形菌慢性腎盂腎炎症例であるが、MFI-PC 治療により、尿細菌の陰性化、尿沈渣、赤沈、白血球数の正常化がみら

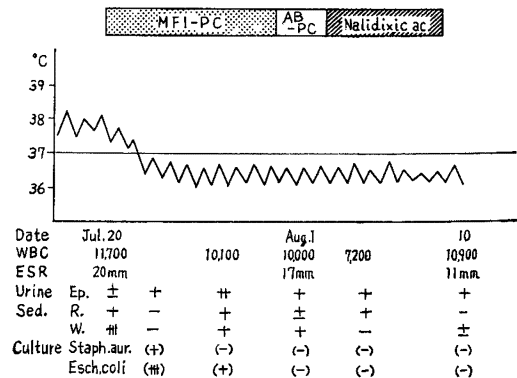


図2 症例報告 S.Y. 54才女 急性腎盂腎炎

れ、自覚症も好転した。しかるに、MFI-PC 1日 1.0g の28日間投与の時点で、黒舌症が発症したため、それ以

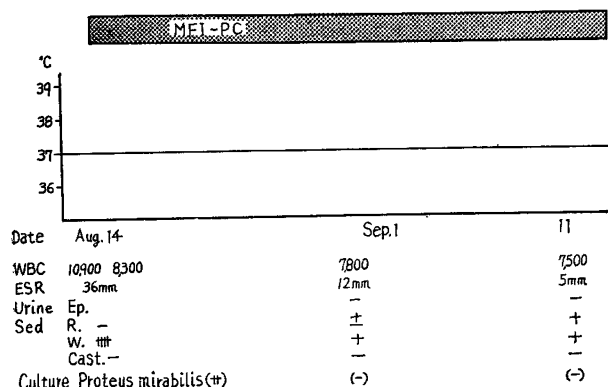


図3 症例報告 D.I. 69才男 腎石症に合併した慢性腎盂腎炎

外の自覚症はなんら認めなかつたが投与を中止した。

黒舌症は投与中止の1カ月後に消失した。

考 察

上述した検討の結果、Flucloxacillin の抗菌スペクトラムはイソキサゾリル系ペニシリンのそれに一致し、大便レンサ球菌以外のグラム陽性菌、とりわけ耐性ブドウ球菌に強い抗菌力を示し、やはり大腸菌、変形菌、*Klebsiella*、腸チフス菌、赤痢菌、緑膿菌、*Candida* などには効果がなく、耐性ブドウ球菌用ペニシリン剤として効果が期待しうるものと判断しえた。

私どもの透析法による成績では、MFI-PC の血清蛋白結合度は87.5%で、MDI-PC の87.0%に等しく、MCI-PC の83.0%よりやや高いが、すでに限外濾過法により、MFI-PC 94.7%、MCI-PC 94.0%、MDI-PC 96.9%という報告³⁾もあり、化学療法における蛋白結合能の問題はさらに追求を要するところである⁴⁾。

今回の、私どもの臨床の実際面での使用経験からも、MFI-PC がグラム陽性球菌感染症に有効であること、これの適応にあつては化学療法実施の原則である起炎菌の同定、該起炎菌を目標とした感受性試験による抗生物質の選択、投与量および投与方法の決定を必要とすることは明らかである。しかし、いつぼう、私どもの症例2の黄色ブドウ球菌と合併した大腸菌性急性腎盂腎炎、および症例3の変形菌慢性腎盂腎炎に認められたMFI-PC の効果を、真に有効としてよいかどうかは、にわかに速断はできないが、すでにGARROD⁵⁾も高濃度のPenicillin Gが大腸菌、変形菌に有効であると報告し、WEINSTEIN⁶⁾も、大量のPenicillin Gが難治のグラム陰性桿菌感染症に有効であつたとしているところか

らすれば、私どもの尿路性疾患の、尿中への排泄率いかんによつては、これが効果を示すことがあつても決して偶然のことではないものとする。

いつぼう表6に示した平板寒天法によるMFI-PCへの感受性と、市販の昭和1濃度ディスク法による対照ペニシリン感受性試験の成績との対比からは、これらが必ずしも合理的な結果とはいえず、同じイソキサゾリル系ペニシリンであるOxacillin(表中の記号MPI-PC)、Cloxacillin(記号MCI-PC)との間にも一致をみない。ディスク法による感受性試験の信頼性については、なお多くの問題点があり、ディスクの製法とその保存法⁷⁾、試験実施上の諸条件⁸⁾⁹⁾によつて、false positive, false negativeの結果が少なからずみとめられるという。表3のMFI-PCとOxacillin, Cloxacillinの結果を対比すると、ディスク法によるグラム陽性球菌の感受性は、どちらかといえばfalse negativeに出やすいと考えられる。化学療法適用の実際問題として、今後十分に検討を加えるべき課題であろう。

ま と め

新合成ペニシリンFlucloxacillinの、基礎的ならびに臨床的検討の結果えられた下のごとき若干の知見について報告した。

1. Flucloxacillinは大腸レンサ球菌を除くグラム陽性球菌に有効で、大腸菌、*Klebsiella*、変形菌、緑膿菌には無効であつた。また、臨床分離の多剤耐性ブドウ球菌8株にもすぐれた効果を示し、その最小阻止濃度はMCI-PCにはほぼ等しく、MDI-PCよりやや優れているという成績をえた。

2. Flucloxacillinの透析法による血清蛋白結合度は87.5%で、MDI-PCに等しく、MCI-PCよりやや高い。

3. 内科領域における感染症19症例にFlucloxacillin 1日1.0gを使用した。その14症例に有効で、やはりグラム陽性球菌感染症に有効であつた。副作用としては軽度の胃腸障害、黒舌症が各1例にみとめられた。

文 献

- 1) KUNIN, C. M. : Serum binding, distribution and excretion of four penicillin analogues following intravenous injection in man. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 107 : 337~

- 341, 1961
- 2) BREED, R. S., *et al.* : *BERGEY'S Manual of Determinative Bacteriology*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1957
 - 3) Beecham 社提供文献.
 - 4) ROLINSON, G. N. : The significance of protein binding of antibiotics *in vitro* and *in vivo*. Recent advances in medical microbiology (edited by A. P. WATERSON) J. & A. Churchill, London, 19.
 - 5) FREEDMAN, L. : Pyelonephritis and urinary tract infection. Diseases of the kidney (edited by M. B. STRAUSS and L. G. WELT) Little, Brown & Co., Boston. 1963から引用
 - 6) WEINSTEIN, L., *et al.* : Clinical and bacteriologic studies of the effect of "massive" doses of penicillin G on infections caused by gram-negative bacilli. *New. Engl. J. Med.* 271 : 525~533, 1964
 - 7) 小酒井 望 : 細菌の化学療法剤感受性測定法. *最新医学* 19 : 743~751, 1964
 - 8) 長谷川弥人, 他. 感受性ディスク法の検討. *Chemotherapy* 12 : 420~436, 1964
 - 9) TAYLOR, J., *et al.* : Report on antibiotic sensitivity test trial organized by the Bacteriology Committee of the Association of Clinical Pathologist. *J. Clin. Path.* 18 : 1~5, 1965

CLINICAL EXPERIENCE OF FLUCLOXACILLIN IN INTERNAL MEDICINE

SUSUMU MARUMOTO, YORITOSHI MISHINA, HARUYOSHI AKAMATSU &
MITSUO TANIGUCHI

Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
AKIO MIZUNOYA

Clinical Laboratory, Kyoto Prefectural University of Medicine

Flucloxacillin (MFI-PC) was studied for its antibacterial activity, possible binding with serum protein and clinical effectiveness.

The results obtained were as follows.

- 1) Clinically isolated *Staphylococci* of 8 strains, which were all resistant to other antibiotics, had their growth inhibited at the concentration less than 1.56 mcg/ml.
- 2) Binding rate of MFI-PC with serum protein was as high as 87.5% by dialysis method, which was much the same as that of dicloxacillin having a very similar structure to MFI-PC.
- 3) MFI-PC was effective in 14 of 19 patients treated. The side effects of a slight gastrointestinal disturbance in one and glossophytia in one patient were observed.