

Flucloxacillin の基礎的臨床的研究

大久保 滉・藤本安男・岡本緩子・東田二郎

関西医科大学第一内科

Isioxazolyl 系の新しい Penicillin である Flucloxacillin について、従来の Penicillin-G, MCI-PC および MDI-PC と比較検討したので報告する。

1) Flucloxacillin の Penicillinase に対する安定性

Bacillus cereus より分離の Penicillinase を、同量の PC-G に対して、室温15分で完全に不活性化する量を作作用させても、Flucloxacillin は、15分、30分および60分で、全く力価の低下はなく、完全に Penicillinase-resistance といえる。

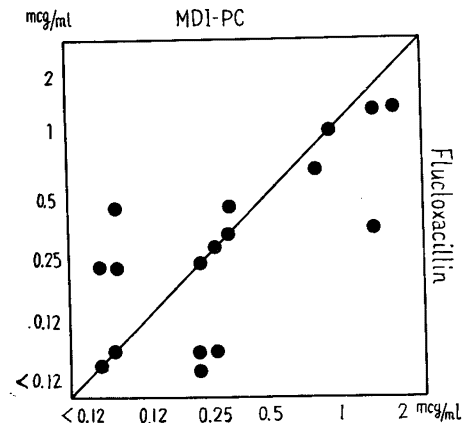
2) Flucloxacillin に対する *Staphylococcus aureus* の感受性

患者分離の17株の *Staphylococcus aureus* について感受性を測定した。測定方法は、普通ブイヨン (pH 6.8~7.2) を用いる希釈法によつて MIC をみた。なお、その他の諸条件は化学療法学会試案によつた。また同様にして、PC-G, MDI-PC についても測定し比較した。

Flucloxacillin の MIC は第1表に示すように、すべて

第1表 患者分離 *Staphylococcus aureus* の Flucloxacillin に対する感受性 (17株)

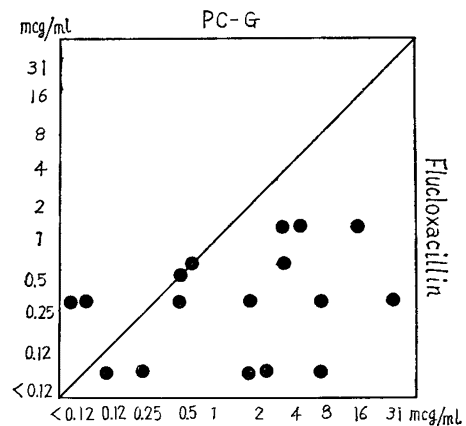
MIC (mcg/ml)	<0.12	0.12	0.25	0.5	1.0
株	5	0	6	3	3



第1図 Flucloxacillin と MDI-PC の患者分離 *Staphylococcus aureus* に対する感受性相関

1.0 mcg/ml 以下であり、また第1図のごとく、Penicillinase-resistance の, isioxazolyl 系 Penicillin の MDI-PC と、ほぼ一致する MIC を示している。

PC-G との関係は第2図のごとく、両者の MIC は一致せず、一般に PC-G の MIC は高い。



第2図 Flucloxacillin と PC-G の患者分離 *Staphylococcus aureus* に対する感受性相関

3) Flucloxacillin のラット臓器内濃度

濃度の測定は枯草菌 PCI 219 を用いる帯培養法による。体重 200g 前後のラット 3 匹を 1 群として、体重 kg 当り 9mg の Flucloxacillin を経口投与し、1/2時間、1時間および2時間後に、股動脈切断によつて瀉血致死させ、各臓器エマルジョンを作り、生理食塩水で5倍希釈し、数時間保存し、拡散均一化してから、その上清で濃度測定をした。

なお予備実験として、各臓器エマルジョンに Flucloxacillin を添加し、数時間放置後、同様に上清の濃度を測定し、回収率をみた。

この Flucloxacillin の実験と全く同一方法で、同量添加あるいは経口投与した MDI-PC, および MCI-PC の結果と比較すると、回収率(第2表)では、Flucloxacillin は MDI-PC より高い率であるが、肝よりの回収率は他の臓器のそれよりも低い。しかし、MDI-PC よりはいよい。この回収率によつて、経口投与の臓器濃度を補

第2表 Flucloxacillin および対照薬 MDI-PC の回収実験成績

PC の種類	Flucloxacillin				MDI-PC			
	1.6		8.0		1.6		8.0	
	mcg/g	%	mcg/g	%	mcg/g	%	mcg/g	%
肝	1.37	85	3.57	49	0.88	55	2.0	25
脾	1.8	113	7.3	91	1.43	89	5.4	68
腎	1.67	104	6.63	84	1.3	81	4.3	54
肺	1.8	113	7.6	95	1.58	98	5.0	63
筋	1.67	104	8.2	103	1.45	90	5.9	74
脳	1.55	97	7.69	96	1.4	87	5.4	68
血液*	1.68	105	6.8	85	1.3	81	5.3	66

* mcg/ml

第3表 Flucloxacillin および対照薬 MDI-PC, MCI-PC の臓器内濃度 (ラット) 9 mg/kg 経口

	Flucloxacillin			MDI-PC			MCI-PC		
	1/2 H.	1 H.	2 H.	1/2 H.	1 H.	2 H.	1/2 H.	1 H.	2 H.
肝	1.1	1.1	0	0.7	0.3	0	2.1	4.5	+
脾	6.0	5.4	5.6	1.1	1.4	1.1	2.0	0.8	0.36
腎	5.0	5.6	4.6	1.1	0.95	0.8	1.4	1.8	1.3
肺	6.1	6.2	5.8	2.0	2.0	1.5	1.4	1.6	1.2
筋	0	0	0	0.7	0.45	0	0	0	0
脳	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液*	0.34	0.32	0.49	0.05	+	+	0.2	0.59	0.37

1群 3匹平均 mcg/g, * mcg/ml

正した。臓器内濃度は表3のごとくで、Flucloxacillin は全般的に高濃度であるが、MDI-PC および MCI-PC との間に大差はない。臓器内濃度の順は、肺，脾，腎>肝>血液であった。

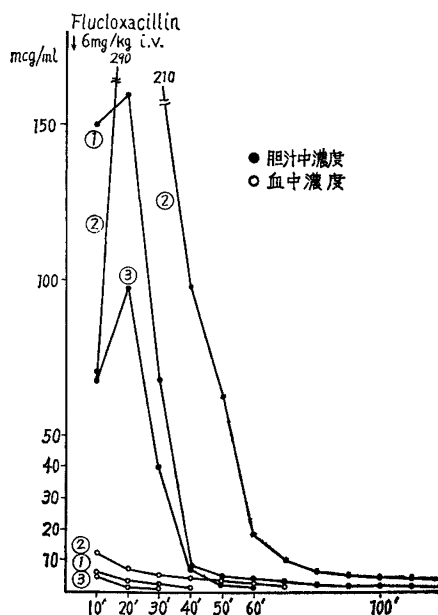
4) Flucloxacillin の家兎胆汁内排泄

体重 2 kg 前後の家兎を用い、総胆管にビニールチューブを挿入し、胆汁を自由に流出せしめ、Flucloxacillin を家兎体重 kg 当り 6 mg を耳静脈に静注し、以後、胆汁中濃度ならびに血中濃度を経時的に測定し、実験終了時、肝臓内濃度ならびに胆嚢壁内濃度を測定した。

肝臓内濃度は、3例とも最低測定濃度以下であった。胆嚢壁内濃度は比較的高く、4.8, 19.2, 7.5 mcg/g であった。

胆汁中濃度と血中濃度の関係は、第3図、第4表のごとく、血中濃度にくらべ胆汁中濃度はきわめて高く、血中濃度は、急速に下降するのに対し、胆汁中濃度は著明な高濃度に達する。

2時間までの Flucloxacillin の胆汁中回収率は、3例の平均で4.4%であった。これは PC-G のその1.56% よりはるかに高い回収率で、Flucloxacillin の主たる排泄路は胆汁であるといえる。



第3図 Flucloxacillin 家兎胆汁内排泄

第4表 Flucloxacillin 家兔胆汁内排泄 (6mg/kg i.v.)

第1例

時 間	10'	20'	30'	40'	50'	1'00'	1'10'	1'20'	1'30'	1'40'	1'50'	2'00'
血中濃度	5.8	2.8	1.4	1.1	微量	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
胆汁中濃度	150	160	68	7.6	4.4	3.2	2.6	2.4	1.9	1.4	1.3	1.1

mcg/ml

第2例

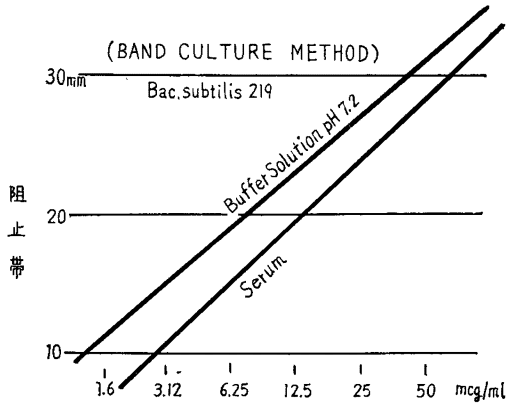
時 間	10'	20'	30'	40'	50'	1'00'	1'10'	1'20'	1'30'	1'40'	1'50'	2'00'
血中濃度	12	7.2	6.2	4.4	4.2	3	2.3	2.2	1.9	微量	微量	微量
胆汁中濃度	68	290	210	98	62	18	10	6.4	4.8	4	3.2	3.0

mcg/ml

第3例

時 間	10'	20'	30'	40'	50'	1'00'	1'10'	1'20'	1'30'	1'40'	1'50'	2'00'
血中濃度	5.6	1.8	1.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
胆汁中濃度	68	98	40	7	2.6	1.5	微量	微量	微量	微量	微量	微量

mcg/ml



第4図 Buffer稀釈および血清稀釈による標準曲線

5) Flucloxacillin の健康成人における血中濃度および尿中排泄量

Flucloxacillin をヒト血清および pH 7.2 の緩衝液で稀釈し、その阻止帯長を比較すると、第4図のごとく、buffer 稀釈のほうが長くなる。

よつて、血中濃度は血清で稀釈したスタンダードを用い、尿中濃度は、尿を pH 7.2 緩衝液で20倍に稀釈して、緩衝液稀釈をスタンダードとして測定した。7例に250 mg を空腹時に内服させた結果は、第5表のとおりである。血中濃度のピークは1時間目で、平均6.1 mcg/ml である。尿中回収量は6時間で47%であった。

第5表 Flucloxacillin ヒト血中および尿中排泄 (空腹時 250mg 経口: 7例)

被検者	血 中 濃 度 (mcg/ml)					尿 中 排 泄			
	1/2°	1°	2°	4°	6°	0°~4° mg	4°~6° mg	総量 (0°~6°) mg	%
H. O.	12.0	5.6	6.3	0	0	111	89	200	80
J. Y.	12.5	12.5	9.5	1.5	0	151	8	159	64
O. O.	0	2.7	6.3	1.7	0	66	55	121	48
Y. S.	0	15.5	8.0	0	0	55	13	68	27
T. K.	0	9.6	8.2	0	0	158	9	167	68
T. T.	0	0	1.6	0	1.5	31	7	38	15
J. T.	0	0	0	0	0	59	11	70	28
平均	3.5	6.1	5.7	0.5	0	90.14	27.43	117.57	47

第6表 Flucloxacillin および対照薬 MDI-PC, MCI-PC のヒト血中濃度 (平均値)

製 剤 名	実 験 条 件	投与量	1/2°	1°	2°	3°	4°	5~6°
Flucloxacillin	血清稀釈スタンダード 7 例 平均	250 mg	3.5	6.1	5.7		0.5	±
MDI-PC	生食水稀釈スタンダード 2 例 平均	250 mg		3.0	3.0		0.6	
MCI-PC	生食水稀釈スタンダード 16 例 平均	500 mg	3.6	3.2	2.3	1.8	0.5	0.27

mcg/ml

第7表 Flucloxacillin の臨床使用成績

症 例	氏 名	性	年令	病 名	1 日 量 投 与 量	投 与 日 数	副作用	効 果
1		♂	53	腺窩性扁桃腺炎	750 mg	7		+
2		♂	28	"	750 mg	4	嘔 気	-
3		♂	33	"	750 mg	4		+
4		♀	24	"	750 mg	4		+
5		♀	29	扁桃腺炎	750 mg	9		判定不能
6		♀	34	肺 炎	750 mg	4		-
7		♂	18	"	750 mg	2		判定不能
8		♀	28	急性気管支炎	750 mg	4		-
9		♀	69	慢性気管支炎	750 mg	8		+
10		♂	32	淋 巴 腺 炎	750 mg	4		+
11		♂	55	"	750 mg	13		+
12		♀	23	"	750 mg	11		+
13		♂	36	急性気管支炎	750 mg	4		+

Flucloxacillin 250 mg, MDI-PC 250 mg および MCI-PC 500 mg 投与時の血中濃度を比較すると、われわれの成績は第6表のごとくである。実験条件の相違はあるが、3者の間に大差があるとは考えられない。

6) Flucloxacillin の臨床使用成績

第7表に示すごとく、比較的軽症の感染症13例に使用した。経口投与で1日量は750 mg, 使用日数は2~13日間である。8例が有効, 3例が無効, 2例は不明であった。副作用は嘔気1例であった。

われわれの MDI-PC の使用成績は、16例中11例有効であった。単純に有効率から比較すると、臨床的に、MDI-PC と Flucloxacillin は同じ程度に有効と考えられる。

7) 結 語

(1) 患者分離のブドウ球菌の MICは 1 mcg/ml 以下であり、MDI-PC と交叉する。

(2) Penicillinase に分解されない。

(3) ラット臓器内濃度は、肺、脾、腎>肝>血液の順であった。

(4) 家兎胆汁中にきわめて高濃度に排泄される。

(5) 健康成人に 250 mg 経口投与した時、peak は1時間目で、6.1 mcg/ml であった。尿中には6時間で47%回収された。

(6) 13例の感染症に使用し、8例有効であった。1例に嘔気があった。

文 献

- 1) 大久保ら: Chemotherapy Vol. 12, Suppl., 36, 1964
- 2) 大久保ら: J. Antibiotics, Ser. B 19 (6), 455, 1966

STUDIES ON FLUCLOXACILLIN

HIROSHI OKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO & JIRO TSUKADA
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Osaka

- 1) The M.I.C.s of flucloxacillin against 17 strains of *Staphylococcus* isolated from human infections were less than 1 mcg/ml.
- 2) Flucloxacillin was stable against penicillinase isolated from *Bacillus cereus*.
- 3) Tissue concentrations of flucloxacillin in rats after oral administration showed that kidney, spleen and lung were the organs which showed the higher concentrations.
- 4) Intravenously injected flucloxacillin was excreted into bile in markedly higher concentration than that in the serum.
The biliary recovery rate for two hours was 4.4%.
- 5) The average serum peak level of flucloxacillin in adults was 6.1 mcg/ml at one hour after a single oral administration of 250 mg. The average urinary recovery rate for six hours was 47%.
- 6) Thirteen patients of various infections were treated with flucloxacillin and it was effective in eight patients.