

Flucloxacillin に関する基礎的・臨床的研究

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭・赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士・羽田 回

大阪市立大学医学部第一内科

(主任：塩田憲三教授)

6-Aminopenicillanic acid より新しく合成された Methylchlorofluorophenylisoxazolyl penicillin (Flucloxacillin, 以下 MFI-PC と略す) について、基礎的検討をおこなうとともに、内科系感染症に使用したので、その成績を報告する。

1. 抗 菌 力

a) ブドウ球菌に対する抗菌力

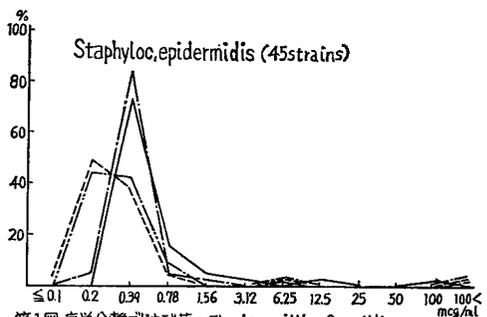
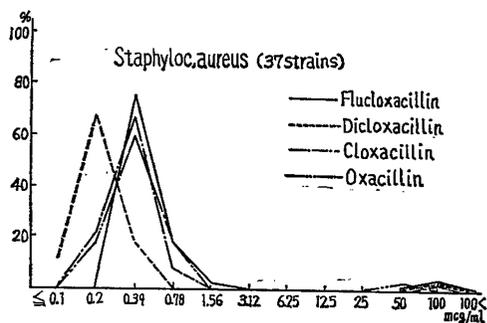
病巣分離ブドウ球菌82株 (Coagulase 陽性 37株, Coagulase 陰性 45株) に対する MFI-PC の抗菌力を Heart infusion agar を使用した平板希釈法により測定した。なお、測定法は日本化学療法学会標準法¹⁾であり、この方法によるブドウ球菌 FDA-209P に対する MFI-PC の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) は 0.39 mcg/ml である。

同時に、Oxacillin (以下 MPI-PC と略す), Cloxacillin (以下 MCI-PC と略す) および Dicloxacillin (以下 MDI-PC と略す) の抗菌力を同一菌株について測定し、得た成績を MFI-PC の抗菌力と比較した。

表 1, 図 1 に、これら 4 種の isoxazolyl 系合成 Penicillin に対するブドウ球菌82株の感受性分布を示す。ブドウ球菌82株中61株, 74.4%は 0.39 mcg/ml の MFI-PC により発育を阻止され、100 mcg/ml またはそれ以上の耐性を示すものは、*Staph. aureus*, *Staph.*

epidermidis それぞれ1株にすぎない。

MPI-PC, MCI-PC, MDI-PC に対するブドウ球菌の感受性分布も Flucloxacillin に対する成績と大差を



第1図 病巣分離ブドウ球菌の Flucloxacillin, Oxacillin, Cloxacillin 及び Dicloxacillin に対する感受性分布

表 1 病巣分離ブドウ球菌の Flucloxacillin, Oxacillin, Cloxacillin および Dicloxacillin に対する感受性分布

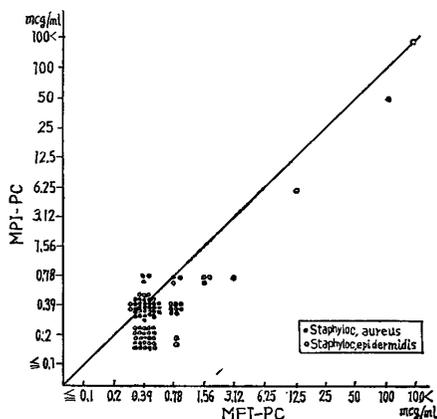
菌 種	菌株数	抗 生 剤	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (mcg/ml)												
			≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Staphylococcus aureus</i>	37	Flucloxacillin			28	7	1							1	
		Oxacillin		7	22	7						1			
		Cloxacillin		8	25	3							1		
		Dicloxacillin	4	25	7								1		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	45	Flucloxacillin			33	7	2	1		1					1
		Oxacillin		20	19	4				1					1
		Cloxacillin		2	38	2	1			1					1
		Dicloxacillin	2	22	17	2				1					1

示さない。

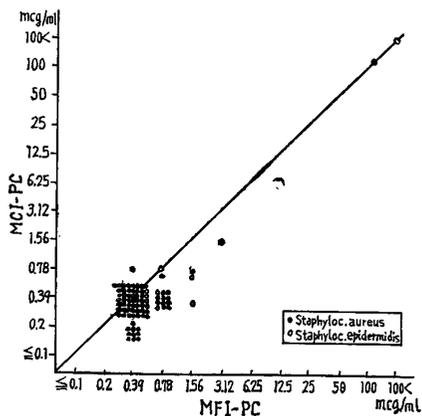
つぎに同一菌株に対する MFI-PC と MPI-PC, MFI-PC と MCI-PC, MFI-PC と MDI-PC の抗菌力の比較は、それぞれ図 2, 図 3, 図 4 に示すごとくで、MFI-PC と、他の 3 種の isoxazoyli-PC との間には完全に交叉耐性が認められ、かつ、MFI-PC と MPI-PC あるいは、MFI-PC と MCI-PC との間にはほとんど抗菌力に差が認められない。いつぼう、MDI-PC は大部分の菌に対して、MFI-PC より一段階低濃度で発育阻止が認められた。

b) 抗菌力に対する血清の影響

血清の存在の下に、MFI-PC の抗菌力がどのように変化するかを検討する目的で、MFI-PC を pH 7.0, 1/15M 磷酸緩衝液にて稀釈した場合と、ヒト血清にて稀釈した場合の、各濃度における、枯草菌 PCI-219 株を検定菌とした重層法²⁾での発育阻止帯長を比較した。ま



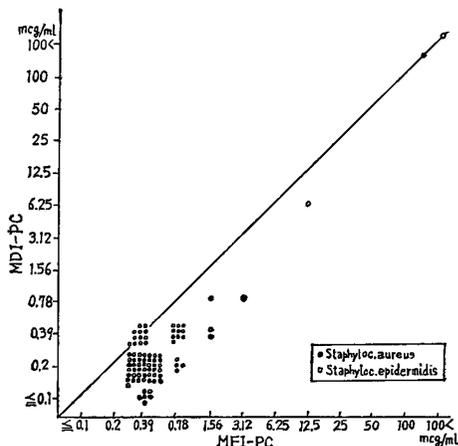
第2図 Flucloxacillin と Oxacillin の試験管内抗菌力比較



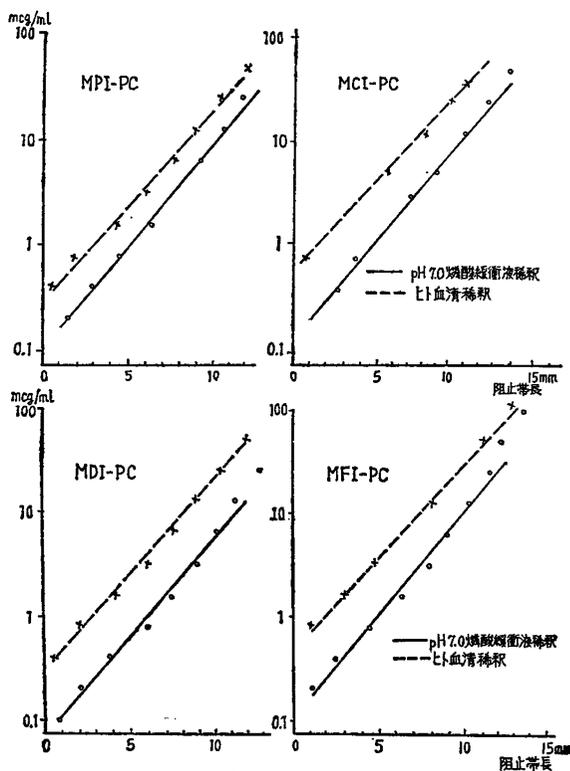
第3図 Flucloxacillin と Cloxacillin の試験管内抗菌力比較

た、同様の方法により、MPI-PC, MCI-PC および MDI-PC の抗菌力に対する血清添加の影響を検討し、MFI-PC の成績と比較した。

成績は図 5 に示すごとく、これら 4 種の合成 Penicillin はいずれも磷酸緩衝液稀釈の場合に比較して、血清



第4図 Flucloxacillin と Dicloxacillin の試験管内抗菌力比較



第5図 重層法標準曲線 (検定菌 B. subtilis PCI-219)

稀釈の場合は、かなり発育阻止帯長の短縮、換言すれば、抗菌力の低下が認められた。なお、MFI-PC と MCI-PC および MDI-PC との間には、血清添加による抗菌力の低下度にほとんど差が認められず、いつぼう MPI-PC は、他の 3 種の合成 Penicillin に比較して、最も血清添加の影響がわずかであることを認めた。

2. 吸収ならびに排泄

MFI-PC 1 回経口投与時の血清中濃度の推移と尿中排泄量を測定した。

125 mg および 250 mg の MFI-PC を、それぞれ 3 例の健康成人に投与し、投与後 6 時間にわたつて経時的に採血し、その血清について、MFI-PC 濃度を測定した。また、MFI-PC 投与後 6 時間の尿について、MFI-PC 濃度を測定し、尿中排泄量を算出した。

血清中および尿中 MFI-PC 濃度の測定は、枯草菌 PCI-219 株を検定菌とした重層法²⁾により実施した。なお、この場合、上述のごとく、本剤は血清の存在の下で、かなり抗菌力が低下するので、bioassay の標準液として、血清中濃度の測定には血清稀釈液を、尿中濃度の測定には pH 7.0 磷酸緩衝液稀釈液を使用し、血清は稀釈せず、そのまま重層し、尿は、標準液と同様 pH 7.0 の磷酸緩衝液にて 20 倍および 40 倍稀釈の後重層した。

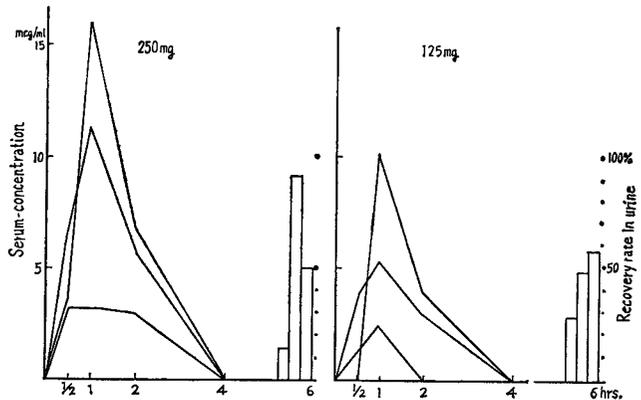
血清中濃度の推移は、表 2 および図 6 に示したごとく、各例かなりの個体差を示すが、血清中濃度のピークは、いずれも投与 1 時間後に認められた。250 mg 投与 3 例の平均値は、30 分後 4.37 mcg/ml、1 時間後 10.15 mcg/ml、2 時間後 5.1 mcg/ml、

4 時間以後は trace となる。125 mg 投与 3 例の平均値は、30 分後 1.2 mcg/ml、1 時間後 5.92 mcg/ml、2 時間後 2.22 mcg/ml、4 時間以後は trace である。

なお、磷酸緩衝液稀釈の標準液を用いて測定し、MFI-PC の活性値を測定すると、その値は、ほぼ上記血清中濃度の 1/10 となる。

この MFI-PC 1 回経口投与後の血清中濃度を、MDI-PC を同様 1 回経口投与を行なつた場合の血清中濃度の推移³⁾に比較すると、投与後 30 分ないし 2 時間は、MFI-PC の方がかなり高値を示す成績である。しかし 4 時間以後、MDI-PC では 125 mg 投与群、250 mg 投与群ともに 0.1 mcg/ml 内外の力価を認めるのに反して、MFI-PC ではほとんど力価が認められない。このように MFI-PC は、MDI-PC に比較して、吸収が速く、かつ、血中よりの消失も速やかである。

投与後 6 時間内の尿中回収率は、250 mg 投与群では平均 51.7%、125 mg 投与群では平均 53.8% であり、



第6図 Flucloxacillin 1 回経口投与後の血清中濃度と尿中排泄

表 2 Flucloxacillin 1 回経口投与後の血清中濃度の推移と尿中排泄

投与量	氏名	年齢	性	体重 (kg)	血清中濃度 (mcg/ml)					6 時間内尿中排泄	
					30分	1時間	2時間	4時間	6時間	排泄量 (mg)	回収率 (%)
250 mg	O. M.	21	♀	40	3.6	16.0	6.7	trace	trace	125.0	50.0
	O. M.	22	♀	49	6.4	11.3	5.7	trace	trace	228.0	91.2
	H. G.	36	♂	63	3.1	3.15	2.9	trace	trace	34.8	13.9
	平均値				4.37	10.15	5.1	trace	trace	129.3	51.7
125 mg	M. M.	26	♀	52	trace	10.0	3.78	trace	trace	87.0	69.6
	M. K.	38	♂	59	3.6	5.35	2.87	trace	trace	73.0	58.4
	H. D.	30	♂	53	trace	2.4	trace	trace	trace	41.6	33.3
	平均値				1.2	5.92	2.22	trace	trace	67.2	53.8

表3 臨床効果

症例	年齢	性別	疾患名	合併症	原因菌	MFI-PC 投与量		効果	副作用
						1日量 (g)	投与 日数		
1	39	♂	急性細菌性心内膜炎	—	<i>Staphyloc. aureus</i>	2.0	5	—	—
2	22	♀	急性咽頭扁桃炎	—	?	1.0	4	++	—
3	54	♀	"	糖尿病	?	0.5	7	+	—
4	46	♂	急性咽頭炎	糖尿病	?	1.0	14	++	—
5	35	♀	急性気管支炎	—	<i>Streptoc. β-hemolyticus</i>	1.0	7	++	—
6	68	♂	"	肺気腫	?	1.0	5.5	+	—
7	22	♀	面疔	—	<i>Staphyloc. aureus</i>	1.0	2	++	—

MDI-PC の尿中回収率³⁾よりも高率である。

3. 臨床成績

急性細菌性心内膜炎1例、急性咽頭扁桃炎2例、急性咽頭炎1例、急性気管支炎2例、面疔1例、計7例にMFI-PCを投与した。

表3に治療対象、原因菌、MFI-PC投与量、治療効果および副作用を一括表示した。MFI-PCの投与法は、いずれも1日量を4分し、6時間毎の経口投与である。

臨床効果の判定にあたって、原因菌消失とともに臨床症状の消失をみたもの、あるいは、原因菌の追及が不可能であっても、MFI-PC投与後急速に臨床症状の消失をみたものを著効(++)、症状の消失をみても、原因菌の消失をみないもの、原因菌は消失しても、症状の消失を認めないもの、あるいはまた、原因菌の追及が不可能であっても、MFI-PC投与後、自然治療の程度を越えて症状軽快をみたものを有効(+)とし、効果の全く認められないものを無効(-)と判定した。

症例1は動・静脈血より *Staph. aureus* を検出、MFI-PCに0.78 mcg/mlの感受性を示したが、MFI-PC1日2.0g、5日間の投与によつても症状に変化なく、血液中のブドウ球菌も残存した。本例はその後MDI-PCの投与を試みたが、やはり全く無効、Cephaloridineの大量投与によつて軽快した。

他の6例は、いずれも、比較的軽症の急性感染症ではあるが、MFI-PC投与により、すべて著効または有効の成績を収めた。

なお、全例に、なんらの副作用も認められなかった。

4. 総括

病巣分離ブドウ球菌82株のうち、80株はMFI-PCに良好な感受性を示し、0.39 mcg/mlのMFI-PCにより発育を阻止されるものが大多数である。

MFI-PCの試験管内抗菌力は、血清の存在の下で約1/10に低下する。

MFI-PC1回経口投与後の血清中濃度のピークは1時間後に存在し、125mg投与時は平均5.92 mcg/ml、250mg投与時は平均10.15 mcg/mlの最高血清中濃度を示すが、投与4時間後には、検出困難となる。投与6時間内の尿中回収率は50%内外である。この成績は、同量のMDI-PC投与の成績に比して、急速に高い血中濃度を示し、かつ、速やかに尿中へ排泄されることを示している。

7例の感染症に使用し、著効4例、有効2例の成績をおさめた。副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法 : Chemotherapy 16 : 98~99, 1968
- 2) 鳥居敏雄・川上保雄・小島碩夫 : 重層法 (一次元拡散法) によるペニシリン定量法について, 第1報 J. Penicillin. 1 (5) : 281~291, 1947
- 3) 塩田憲三・三木文雄他 : Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin (Staphcillin A) に関する基礎的ならびに臨床的研究 J. Antibiotics, Ser. B 19 (4) : 309~311, 1966

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN

FUMIO MIKI, TOMOTSUGU HIGASHI, TAKASHI IWASAKI, MITSURU AKAO

TATSUO OZAKI, HIROSHI SUGIYAMA & MEGURU HADA

First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

(Director : Prof. KENZO SHIOTA)

Flucloxacillin (MFI-PC), a new semi-synthetic penicillin, was tested for its antimicrobial activity against clinically isolated *Staphylococci*, absorption, excretion and clinical effectiveness.

1) The M. I. C. s of MFI-PC were as good as below 0.39 mcg/ml against most of the *Staphylococci*. The *in vitro* antimicrobial activity of MFI-PC was, however, decreased to about 1/10 with addition of serum.

2) Following a single oral dose of 125 mg or 250 mg, the average serum level reached the maximum of 5.92 mcg/ml or 10.15 mcg/ml respectively in one hour after administration, and undetectable in four hours after administration.

3) The urinary recovery rate was about 50% during six hours after administration by either dose of 125 mg or 250 mg.

4) Marked or good clinical effect was obtained in all of the patients except one case of bacterial endocarditis treated with MFI-PC.