

小児科領域における Flucloxacillin に関する基礎的、臨床的検討

中沢 進・佐藤 肇・遠藤 一

昭和大学医学部小児科

都立荏原病院小児科

岡 秀

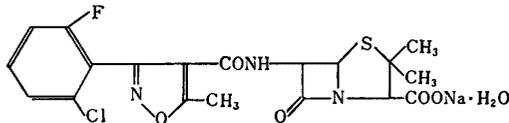
田園調布中央病院小児科

近岡秀次郎

高津中央病院小児科

はじめに

新合成 Penicillin, Flucloxacillin (以下 MFI-PC と略記) (Sodium salt of methylchlorofluorophenyl-isoxazolyl penicillin) は, MDI-PC (Sodium salt of methylchlorophenyl-isoxazolyl-penicillin) と同じく, 耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌類に強い抗菌性を有し, 諸菌に対する抗菌価 (MIC) は MDI-PC に類似しているが, 服用後の血中活性抗菌性は MDI-PC に比較して強い点の特徴とされている。本剤は現在内服薬として使用されているが, 今回一連の基礎的臨床検討を行なうことができたので, 現在までの概況について以下報告したいと思う。



Flucloxacillin

溶血性黄色ブ菌に対する MIC 比較 (第1表)

最近, 小児の各種材料から分離したコアグラゼ陽性黄色ブ菌35株に対する MIC を, 化学療法学会法により, 普通寒天平板を使用, 画線培養法によつて, 他種抗生剤と比較した。

使用した抗生剤の種類は MFI-PC のほか, 類似の合成 PC である MCI-PC, MDI-PC および KM, CER (Cephaloridine) の4種類である。MFI-PC に対する MIC は, 35株中34株は 0.19 mcg/ml で, 1株のみ 0.78 mcg/ml であり, その感性分布は MCI-PC, MDI-PC のそれにほとんど一致していた。

同一菌株に対し, KM 感性分布の peak は 1.56 mcg/ml (0.78~3.12 mcg/ml), CER では 0.09~1.56 mcg/ml 間に分布し, MFI-PC に比較して低感性であつた。

第1表 コアグラゼ陽性ブ菌に対する MIC 比較 (35株)

MIC(mcg/ml)	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12
抗生剤						
KM				2	27	6
CER	9	4	5	12	5	
MCI-PC		35				
MDI-PC		34		1		
MFI-PC		34		1		

服用後の学童血中濃度の消長 (第1図)

体重 20~25kg 前後の学童3名に, 1回 250mg を早朝空腹時に内服させ, 1, 3, 6時間後における血中濃度を溶連菌 Cook 株を標示菌とする1次元拡散, 重層法によつて測定した。各例における成績は第1図からあきらかであるが, 3例の平均値は以下のごとくであり, peak は1時間目にあつた。

250 mg 服用後の平均血中濃度 (学童)			
	1時間	3時間	6時間
	4.42 mcg/ml	2.27 mcg/ml	0.05 mcg/ml

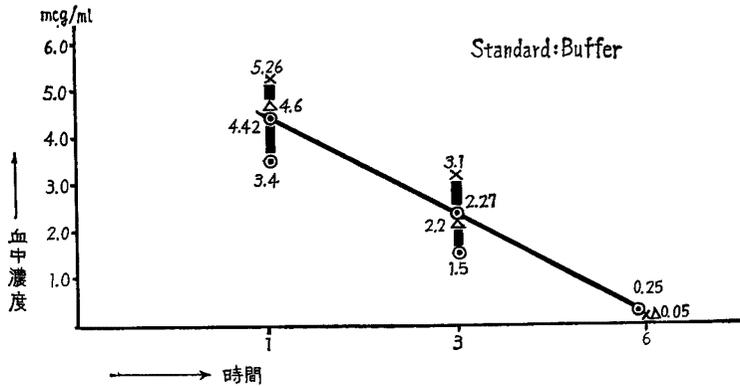
内服後の血清, 尿の対ブ菌発育阻止試験

(第2図)

10年6ヵ月男子に, 1回 250mg の MFI-PC を内服させ, 1, 3, 6時間目の血清と6時間目までの尿を採取し, これらのブ菌 (209P株使用) に対する発育阻止濃度を, pH 7.2 の普通ブイヨン希釈培養法によつて測定した。

血清では, 1, 3時間目まで 128×希釈以上で, 209P株の発育を阻止し, 6時間目においても, 64×希釈で同様の効果がみられた。

尿では, 6時間目までの抗菌性は非常に強く, 1,024×以上の希釈で, ブ菌の発育を阻止した。以上の成績



第1図 MFI-PC 250mg 内服時の学童血中濃度 (3例平均)

採血時間	稀釈倍数	10x	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
1		128X<											
3		128X<											
6		64X											
6時間迄の尿		1024X											

第2図 MFI-PC 250mg 内服時の血清、尿の対ブ菌発育阻止濃度

生存マウスは5匹中1匹であり、同量使用した場合の治療効果は MPI-PC に比較して、MFI-PC は優位に置かれていることを明らかにすることができた。

臨床成績の検討 (第3表)

本剤服用の可能な小児症例、31例、5種類を、抗生剤としては、本剤の内服のみで、他に各種対症療法を併用し、臨床経過に及ぼす影響について検討を行なった。この際の臨床効果の判定は、いちおう、以下のごとくに行

は MFI-PC 服用後の抗菌性は生体内において、よく活動性を発揮していることを実証したものであろう。

S. aureus, Mouse 腹腔内感染治療試験 (第2表)

感染法は、Staphylococcus aureus Smith 株 2.8×10^4 /mouse を 4% mucin とともに腹腔内に接種、菌接種後2時間目に MFI-PC, MPI-PC 溶液を1回筋注、生死の判定は48時間後に行ない、使用マウスは ICR-JCL 4週、雄マウスである。

MFI-PC 治療群では 10 mg/kg, 5 mg/kg いずれも5匹中3匹は生存したが、MPI-PC群では、同一治療量で、

第2表 S. aureus, Mouse 腹腔内感染治療試験

投与量	MFI-PC	MPI-PC
10 mg/kg	3/5	1/5
5	3/5	1/5
2.5	1/5	1/5
1.25	0/5	0/5

生存マウス / 感染マウス

なつてみた。

(臨床効果判定)

- ++ (著効) ……内服開始後3日以内に主症状消失、または著しく好転
- + (有効) ……4~5日以内に好転
- ? ……臨床効果判定困難

1) 急性扁桃炎、急性腺窩性扁桃炎……16例

腺窩性扁桃炎では、急性扁桃炎の症状が強く、かつ発熱が高度で斑点状に偽膜が存在し、大半の症例で両側顎下淋巴腺が腫大し、圧痛を訴えていた。16例の咽頭粘液培養によつて、10例にA群溶連菌単独、または溶血性黄色ブ菌との混合感染が証明された。これらの起因菌中、黄色ブ菌では、PC-G, SM, TC に対し低感性または耐性、A群溶連菌では、TC に低感性であることが Disk法の感性検査の結果証明されたが、両菌ともに MCI-PC に対しては高度感性であつた。

MFI-PC の投与法は、幼児では1日 375.0 mg (約 20.0 mg/kg/日)、学童では 375~750.0 mg (約 20.0~40 mg/kg/日) で、内服日数は3~7日間もあつたが、3~4日間の投与が最も多かつた。

第3表 MFI-PC による小児疾患治療成績

No.	年齢・性	体重(kg)	病名	MFI-PC 投与法			起 因 菌 と 感 性 態 度	臨床効果	副作用
				1日量(mg)	投与日数	投与総量(mg)			
1	2年9ヵ月♂	13.9	急性扁桃炎	375	4	1,500	溶連菌(+) プ菌(++)	++	—
2	3年6ヵ月♀	14.3	腺窩性扁桃炎	375	4	1,500		++	—
3	3年8ヵ月♂	16.6	"	375	4	1,500	溶連菌(PC-G(++), SM(++), KM(+), TC(+), CP(++), EM(++), MCI-PC(++))	++	—
4	4年2ヵ月♀	15.2	"	375	5	1,875	ブ菌(PC-G(+), SM(+), KM(+), TC(+), CP(++), EM(++), MCI-PC(++)) 溶連菌(PC-G(++), SM(+), KM(+), TC(-), CP(+), EM(++), MCI-PC(+))	++	—
5	4年6ヵ月♂	18.2	顎下淋巴腺炎	375	4	1,500		+	—
6	5年2ヵ月♀	17.6	腺窩性扁桃炎	375	5	1,875		++	—
7	5年6ヵ月♂	18.5	急性中耳炎	375	4	1,500	ブ菌(PC-G(-), SM(+), KM(+), TC(-), CP(+), EM(++), MCI-PC(++))	++	—
8	5年2ヵ月♂	19.6	腺窩性扁桃炎 顎下淋巴腺炎	375	3	1,125	溶連菌(PC-G(++), SM(+), KM(+), TC(++), CP(++), EM(++), MCI-PC(++))	+	—
9	5年4ヵ月♀	18.0	"	750	5	3,750	溶連菌(PC-G(++), SM(+), KM(+), TC(+), CP(++), KM(++), MCI-PC(++))	++	—
10	6年3ヵ月♂	17.9	急性扁桃炎	375	5	1,875		+	—
11	6年2ヵ月♀	21.2	腺窩性扁桃炎	750	6	4,500		++	—
12	8年1ヵ月♂	22	急性扁桃炎	750	7	5,250	溶連菌(PC-G(++), SM(++), KM(+), TC(+), CP(++), EM(++), MCI-PC(++))	+	—
13	3年1ヵ月♂	13.9	腺窩性扁桃炎	375	4	1,500	ブ菌(PC-G(+), SM(+), KM(++), TC(+), CP(++), EM(++), MCI-PC(++)) 溶連菌(PC-G(++), SM(+), KM(+), TC(-), CP(++), EM(++), MCI-PC(++))	++	—
14	7年 ♀	21	"	750	3	2,250		++	—
15	8年2ヵ月♂	21.5	"	750	3	2,250	ブ菌(PC-G(+), SM(++), KM(++), TC(++), CP(++), EM(++), MCI-PC(++))	++	—
16	8年8ヵ月♀	19.5	"	750	4	3,000	ブ菌(PC-G(±), SM(+), KM(++), TC(+), CP(+), EM(++), MCI-PC(++))	?	—
17	5年6ヵ月♀	18.6	急性気管支炎	375	4	1,500	ブ菌(PC-G(+), SM(+), KM(++), TC(++), CP(+), EM(++), MCI-PC(++)) 溶連菌(PC-G(++), SM(+), KM(+), TC(-), CP(+), EM(++), MCI-PC(++))	+	—
18	6年2ヵ月♀	17.5	急性気管支炎	375	7	2,625		+	—
19	6年2ヵ月♂	18.2	"	375	4	1,500		+	—
20	6年8ヵ月♀	17.6	"	375	7	2,625		+	—
21	10年 ♀	24.5	"	375	4	1,500		+	—
22	1年1ヵ月♂	10.2	気管支肺炎 喘息性気管支炎	375	6	2,250		+	—
23	2年3ヵ月♂	15	気管支肺炎	375	7	2,625		+	—

24	2年4ヵ月♀	12.5	気管支肺炎	375	7	2,625	ブ菌(PC-G(+), SM(+), KM(+), TC(+), CP(+), EM(+), MCI-PC(+)) 肺炎菌(PC-G(+), SM(+), KM(+), TC(+), CP(+), EM(+), MCI-PC(+))	+	-
25	2年9ヵ月♂	16.5	"	375	8	3,000	ブ菌(PC-G(+), SM(+), KM(+), TC(+), CP(+), EM(+), MCI-PC(+))	+	-
26	3年6ヵ月♂	18.2	"	375	6	2,250		+	-
27	4年6ヵ月♂	16.5	"	375	8	3,000		+	-
28	3年♂	16.2	猩紅熱	375	6	2,250	溶連菌(PC-G(+), SM(+), KM(+), TC(+), CP(+), EM(+), MCI-PC(+))	+	-
29	4年2ヵ月♀	19.6	"	375	8	3,000		+	-
30	4年2ヵ月♂	18.5	急性中耳炎	375	6	2,250	ブ菌(PC-G(+), SM(-), KM(+), TC(-), CP(+), EM(+), MCI-PC(+))	+	-
31	5年1ヵ月♀	19.7	"	375	6	2,250	ブ菌(PC-G(+), SM(+), KM(+), TC(-), CP(-), EM(+), MCI-PC(+))	+	-

本剤内服後2〜3日目に平温に復し、咽頭所見、淋巴腺腫脹の著しく縮小した症例が11例、ややおくれで臨床所見の好転した症例が4例、臨床効果不明のものは1例にすぎなかつた。以上の成績からみて、本剤の投与は、PC-G, TC, CP, SM に耐性、または低感性のブ菌、溶連菌を起因菌とした上気道炎および淋巴節炎に著効をもたらすことが多いことを認めることができた。

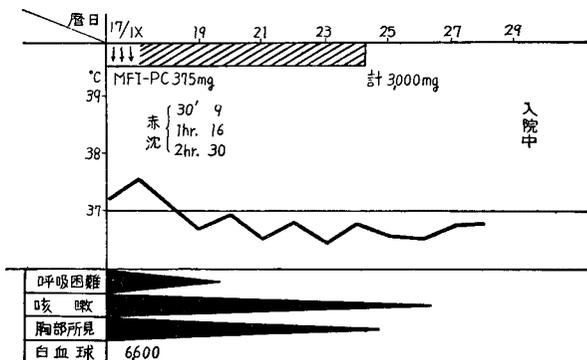
2) 急性気管支炎……5例

治療までに1〜3日間ほど、37.5°〜38.6°Cの弛緩熱が持続、咳嗽増加のため来院した症例群であり、全例、胸部全般に湿性ラ音が聴取された。5例ともに学童児症例であるが、MFI-PCの1日量は、全例1日375mg(1日3回に分割投与)を4〜7日間投与。全例、本剤内服後2〜3日目から平温に復し、4〜5日目には喀痰、咳嗽の著しい減少とともに胸部所見の改善がみられ、投薬中止後も再発熱、再燃などをみていない。

3) 気管支肺炎……6例(第3図、第4図)

全例、多葉性に病巣の証明された病型であり、発熱、咳嗽の増加、呼吸困難などを主訴として来院した症例である。来院前、または当日の体温は37.6°〜38.9°C間であつた。

第24症例は2年4ヵ月の女子で、咽頭粘液培養によつて、溶血性黄色ブ菌、肺炎菌が、第25症例では、同材料からブ菌が多数に証明されている。全例、幼児症例であるが、1日の投与量375mg(3回に分服)を6〜8日大半7〜8日間、計2,625〜3,000mgを投与した。3



第3図 気管支肺炎 2年9ヵ月♂(第25症例)

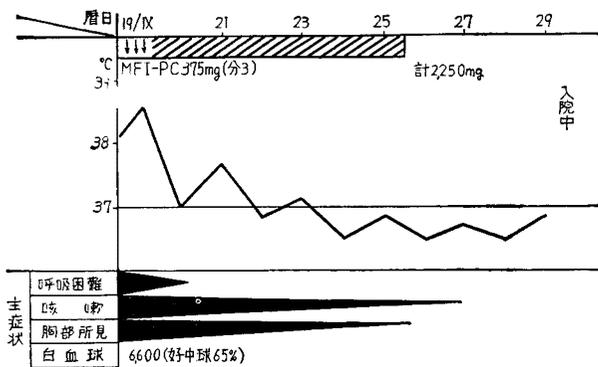
〜4日目から平温に復するとともに、咳嗽の増加、呼吸困難、チアノーゼなどは消失し、かつ、胸部所見も好転し始め、治療後5〜6日目には散在性に水泡音を聴取するまでに回復した。以後は対症療法のみで順調な経過をたどり治癒している。

第25症例、第26症例の治療経過を略記した(第3図、第4図)。

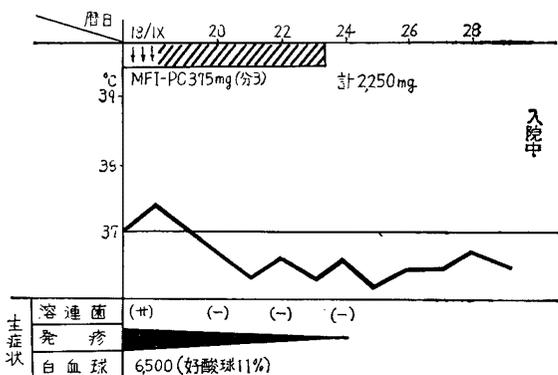
4) 猩紅熱……2例

2例ともに幼児症例であり、来院時には全身性に猩紅熱の発疹がみられ痒感が強く、著明な扁桃炎、いちご舌があり、好酸球の増加がみられた。また、入院時の咽頭粘液培養によつて、A群溶連菌が多数に証明されている。

1日375mg(3回に分服)6〜8日間の投与を行なっているが、1〜2日目には平温に復し、投薬後の咽頭粘液からは、培養上溶連菌は消失し、合併症もなく治癒している。第28症例の治療効果を略記した(第5図)。



第4図 気管支肺炎 3年6ヵ月♂ (第26症例)



第5図 猩紅熱 3年♂ (第28症例)

5) 急性中耳炎…… 3例

3例中1例(No. 7, 5年6ヵ月♂)は急性腺窩性扁桃炎を合併しており, 全例, 鼓膜切開を施行後, 採取した膿汁から, コアグラエ陽性菌を証明している。細菌性急性化膿性中耳炎であつたわけであるが, 全例1日量375mg, 4~6日間の投与で排膿も停止し全治している。

総 括

新合成 PC, Flucloxacillin による基礎的・臨床的検討を行ない, 以下の成果を得ることができた。

1) 最近, 小児から分離したコアグラエ陽性菌に対する MIC は 0.78 mcg/ml であつた。

2) 250 mg 服用後の学童血中濃度の peak は, 1時間目の平均 4.42 mcg/ml で, 6時間まで測定可能で, 血中濃度の持続を証明することができた。

3) 250 mg 服用後の血清は1~6時間で64~128<倍, 6時間目までの尿は, 1,024倍稀釈まで細菌209P株の発育を阻止した。

4) *Staphylococcus aureus* Smith 株のマウス腹腔内感染治療実験では MPI-PC より少量で優れた成績が得られた。

5) グラム陽性球菌類(ブ菌, 溶連菌, 肺炎菌など)が起病菌であると思われる小児疾患31例に対し, 抗生剤としては本剤の内服のみを使用して, してみたが, その臨床効果を観察した。大半の症例に, 本剤によると思われる明らかな治療効果を認めることができた。この際 PC, SM, TC に耐性な菌が起病菌と思われる病型に対しても, 同様の効果を発揮した。

幼児, 学童に対する1日の投与量は, 大半 375 mg (10~15 mg/kg/日) で満足すべき治療効果が得られた。

6) 31例中最も長期に投与したのは, 第25症例(2年9ヵ月♂)の1日375mg 8日間であつたが, この例を含め, 他の全例に本剤によると思われる消化器障害症状およびその他の副作用には遭遇しなかつた。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN IN PEDIATRIC FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO & HAJIME ENDO
Department of Pediatrics, Tokyo Ebara Municipal Hospital &
School of Medicine, Showa University

SHU OKA

Department of Pediatrics, Denenchofu Central Hospital

SHUJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

Flucloxacillin (MFI-PC), a new semi-synthetic penicillin, was studied basically and clinically with the following results obtained.

1) The M. I. C. s of MFI-PC against coagulase positive *Staphylococci* freshly isolated from patients were less than 0.78 mcg/ml.

2) Following a single oral dose of MFI-PC 250 mg administered to three children weighing 20 to 25 kg, the serum level showed the averaged peak of 4.42 mcg/ml at one hour, being detectable up to six hours.

3) Following a single oral dose of MFI-PC 250 mg administered to a children, *Staphylococcus aureus* 209P as the test organism had the growth inhibited at dilutions of the serum by 64 to more than 128 times and of the urine by 1,024 times up to six hours after the administration.

4) In mice with experimental infection induced by intraperitoneal injection of *Staphylococcus aureus* Smith, MFI-PC in less doses was more effective than MPI-PC.

5) MFI-PC was administered in a daily dosis of 10 to 15 mg/kg to 31 children with infection mostly caused by gram-positive cocci, with the satisfactory effectiveness.

6) No clinically unfavorable effect, such as gastrointestinal disorder, was seen in all 31 patients, including one who was given the antibiotic for as long as 8 days in a daily dosis of 375 mg.