

## 小児科領域における Methylchlorofluorophenylisoxazolyl penicillin (Flucloxacillin) の検討

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規・北川秀雄・藤原弘久

大阪医科大学小児科教室

今日幾種類かの合成 Penicillin 製剤が開発され、小児科領域でもその使用頻度は増加し、第1選択薬剤としてそれらは感染症治療に大きな役割を占めている。最近 Beecham 研究所で開発された Methylchlorofluorophenylisoxazolyl penicillin (Flucloxacillin) は従来の MDI-PC の Cl 基の1つがF基でおき換えられたもので、耐性ブ菌を含むグラム陽性菌について抗菌力を有するといわれている。

そこで著者らは小児科領域において、本剤の検討を試み、基礎的、臨床的に2, 3の知見をえたので報告する。

### I. ブドウ球菌に対する抗菌力

#### 実験方法：

小児各種感染症病原由来 Coagulase 陽性ブ菌60株について、Heart infusion agar (栄研)を用い平板希釈法で、Flucloxacillin, MDI-PC, MCI-PC の最小発育阻止濃度を測定した。菌量は Heart infusion broth 24時間培養菌液1白金耳を塗抹、37°C, 18時間で判定した。

#### 実験成績：

図1に示すように感受性分布ピークは Flucloxacillin では 0.2mcg/ml にあり、60株中45株 (74.9%) は 0.39mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されている。しかし最小発育阻止濃度 25mcg/ml のものが7株見られた。MDI-PC と比較した場合、感受性分布はまったく

同じパターンを示し、MCI-PC に比し、Flucloxacillin の感受性分布ピークは1管低い。

### II. 吸収と排泄

#### 実験対象ならびに方法：

健康小児 (9~15才) 5例について血中濃度を、4例について尿中排泄量を測定した。血中濃度測定にあたっては、3例に Flucloxacillin 250mg 1回投与、2例に 125mg 1回投与した。なお尿中排泄についても 250mg, 125mg それぞれ2例に1回投与した。測定法は川上・鳥居氏重層法で、溶連菌伝研株を検定菌とした。なお、standard は血中濃度測定には血清希釈で、尿中排泄量測定には 1/10M phosphate buffer pH7.2 で作製した。投与後30分、1, 2, 4, 6時間後に採血して血中濃度を測定し、尿中排泄率は投与後2, 4, 6時間後に全尿を回収し、尿中排泄量を測定、排泄率を算出した。

#### 実験成績：

表1および図2に示すように、血中濃度は投与直後、個体によつて差があるが、平均すると 250mg 投与時の血中濃度は30分値 0.59mcg/ml, 1時間 5.5mcg/ml, 2時間 2.2mcg/ml, 4時間 0.68mcg/ml, 6時間 0.08mcg/ml で、血中半減時間は0.8時間である。125mg 投与時には30分値平均 0.92mcg/ml, 1時間 1.9mcg/ml, 2時間 1.5mcg/ml, 4時間 0.85mcg/ml, 6時間 0.26

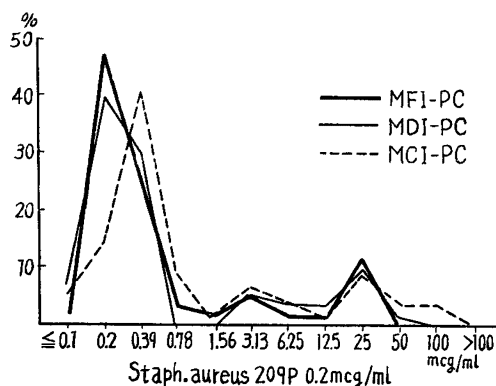


図1 FlucloxacillinのCoagulase陽性ブ菌に対する抗菌力

	MIC mcg/ml											
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MFI-PC	1	28	16	2	1	3	1	1	7			
MDI-PC	4	24	18			3	2	2	6	1		
MCI-PC	3	9	25	6	1	4	2	1	5	2	2	

表 1 i) 250 mg 1 回投与時の血中濃度

(mcg/ml)

No.	年 令	体 重	30 分	1	2	4	6 時間
1	12才4ヵ月	46 kg	1.5	4.5	2.3	0	0
2	14才10ヵ月	51 kg	0	7.2	2.3	1.05	0
3	15 才	47 kg	0.27	4.8	1.8	1.0	0.24
平 均			0.59	5.5	2.2	0.68	0.08

ii) 125 mg 1 回投与時の血中濃度

No.	年 令	体 重	30 分	1	2	4	6 時間
1	4 才	15 kg	1.6	2.3	2.3	1.4	0.52
2	10 才	27 kg	0.25	1.5	0.7	0.3	0
平 均			0.92	1.9	1.5	0.85	0.26

表 2 i) 125 mg 1 回投与時の尿中排泄

No.	年 令	体 重	性 別	2	4	6 時間	計 (mg)	排泄率
1	9 才	31 kg	♂	7.04	18.0	3.12	28.1	22.4%
2	10 才	27 kg	♀	1.76	23.85	5.50	31.01	24.8%

ii) 250 mg 1 回投与時の尿中排泄

No.	年 令	体 重	性 別	2	4	6 時間	計 (mg)	排泄率
1	14才10ヵ月	51 kg	♂	15.2	50.0	3.85	69.05	27.3%
2	15 才	47 kg	♀	24.8	22.57	10.8	58.1	23.2%

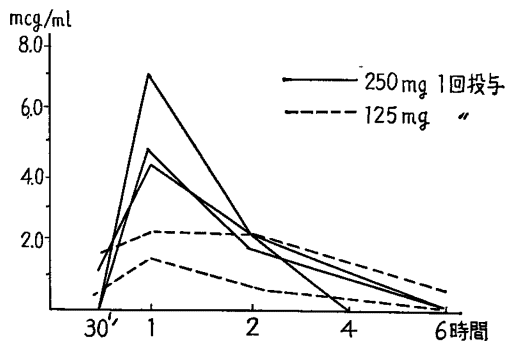


図 2 血中濃度

mcg/ml で、いずれの場合も血中濃度ピークは投与後 1 時間であった。

尿中排泄量は表 2 に示すごとく、投与後 6 時間までに 125 mg 1 回投与例では 28.1 mg, 31.01 mg で、排泄率は 22.4%, 24.8% であった。250 mg 1 回投与例では 69.05 mg, 58.1 mg で、排泄率は 27.3%, 23.2% であった。

### III. 臨床成績

#### 対象：

小児気道感染症 18 例、すなわち急性扁桃炎 3 例、急性咽喉炎 12 例、急性気管支炎 1 例、急性扁桃炎・気管支炎 2 例について検討した。年齢は 3 才 10 ヵ月～9 才 7 ヵ月の幼児・学童である。

#### 投与方法および投与量：

小児用量を検討するため、1 日体重 kg あたり 18～29 mg, 33～60 mg を投与した。すなわち 18～29 mg/kg 投与症例では 1 日 375～1,000 mg を 1 日 3～4 回に分割投与し、2～7 日間継続した。33～60 mg 投与症例では 1 日 500～750 mg を 4～7 日間投与した。すべて本剤による単独療法である。

#### 成績：

表 3, 表 4 に臨床成績を総括する。

臨床効果判定にあたっては治療後 24 時間以内に解熱、主要症状の好転したものを著効、48 時間以内までのものを有効、72 時間経過しても症状の好転なきものを無効とした。

表3 治療成績(1日18~29mg/kg投与例)

No.	病名	年齢	1日投与量 mg	投与期間	分離菌	症状軽快まで	効果	副作用
1	急性扁桃炎・気管支炎	5.8	500(24)	4日	<i>Neisseria</i> : PC(-)SM(+)CP(+)TC(+) EM(+)KM(-)	2日	有効	(-)
2	急性扁桃炎	5.10	375(20)	4	<i>Neisseria</i> : PC(+)SM(+)CP(-)TC(+) EM(+)KM(+)	3	有効	(-)
3	急性咽頭炎	5.0	500(26)	7	<i>Corynebacter</i> : PC(-)SM(-)CP(-) TC(-)EM(-)KM(-)	3	有効	腹痛
4	"	5.0	375(22)	5	—	—	無効	(-)
5	"	5.0	375(24)	5	<i>Neisseria</i> : PC(-)SM(-)CP(+)TC(+) EM(-)KM(-)	2	有効	(-)
6	"	6.0	500(23)	2	<i>Staph. aureus</i> : PC(+)SM(+)CP(+) TC(+)EM(+)KM(+)	2	有効	(-)
7	"	7.0	500(18)	4	—	3	有効	(-)
8	"	7.0	625(29)	5	<i>Neisseria</i> : PC(-)SM(+)CP(+)TC(+) EM(+)KM(-)	3	有効	(-)
9	"	9.6	1000(27)	4	<i>Staph. aureus</i> : PC(-)SM(-)CP(-) TC(-)EM(-)KM(+) MF1-PC(25)MDI-PC(25)	3	有効	(-)

( ) 体重 kg あたり投与量

表4 治療成績(1日33~60mg/kg投与例)

No.	病名	年齢	1日投与量 mg	投与期間	分離菌	症状軽快まで	効果	副作用
1	急性扁桃炎	3.10	750(55)	5日	<i>Neisseria</i> : PC(+)SM(-)CP(+)TC(+) EM(-)F1(50)MDI-PC(50) MCI-PC(50)	3日	有効	(-)
2	"	4.9	750(50)	5	—	1	著効	(-)
3	急性咽頭炎	4.0	750(50)	4	—	3	有効	(-)
4	"	4.1	500(33)	5	<i>Staph. aureus</i> : PC(-)SM(-)CP(+) TC(-)KM(-)F1(12.5)MDI-PC(12.5) MCI-PC(12.5)	2	有効	(-)
5	"	7.6	750(37)	5	<i>Neisseria</i> : PC(-)SM(-)CP(+)TC(-) EM(-)KM(-)	1	著効	(-)
6	"	7.7	750(33)	7	<i>Neisseria</i> : PC(-)SM(-)CP(-)TC(-) EM(-)KM(-)	3	有効	(-)
7	"	9.7	750(34)	7	<i>Staph. aureus</i> : PC(-)SM(-)CP(-) TC(-)EM(-)KM(-)F1(25) MDI-PC(25)MCI-PC(25)	2	有効	(-)
8	急性気管支炎	3.11	625(60)	7	—	—	無効	(-)
9	急性扁桃炎・気管支炎	5.0	750(46)	5	<i>Micrococcus</i> : PC(-)SM(+)CP(+)TC(-) EM(-)KM(-)MF1-PC(25) MDI-PC(25)MCI-PC(25)	3	有効	(-)

( ) 体重あたり投与量

前述したように小児用量を臨床的にも検討するため、投与量によつて2群に分け、臨床病状程度も出来るだけかたよらぬよう配慮した。臨床効果は1日18~29mg/kg投与症例では有効8例、無効1例、33~60mg/kg投与症例では著効2例、有効6例、無効1例で、有効率は両症例群同じであった。無効例について、1日18~29mg/kg投与例の症例4は来院3日前より激しい咳嗽、発熱、痙攣のため、某医の治療をうけていたが効なく、入院した。入院時、痙攣時々発来、意識不明瞭、急性咽頭炎に伴う熱性痙攣で、本剤の治療を開始した。2日後咳嗽はやや

軽快したが、解熱、咽頭発赤の消失なく、CER、KM療法で好転した。1日33~60mg/kg投与例の症例8は、喘鳴、咳嗽の主訴で来院、気管支炎の診断で治療を開始した。7日間投与を続けたが胸部理学的所見の改善なく、解熱傾向も見られなかつた。第8病日よりMycillin、EM療法に変え、3日後に好転した。

## 副作用:

1日26mg/kg投与症例で、3日目に一過性の腹痛を認めたが、投与を中止するほどでなかつた。

他にとくにとりあげるような副作用は見られなかつた。

## む す び

Flucloxacillin について、その抗菌力、吸収と排泄および臨床効果について検討した。

1. 本剤の Coagulase 陽性細菌に対する抗菌力はすぐれており、大多数は 0.39 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されている。しかし MDI-PC と比較した場合、抗菌力は同程度である。

2. Flucloxacillin 1 回投与後の血中濃度ピークは 1 時間後にあり、125 mg 投与時は平均 1.9 mcg/ml、250 mg 投与時は平均 5.5 mcg/ml であった。投与後 6 時間までの尿中排泄率は 125 mg 投与の場合、平均 23.6%、250 mg 投与では平均 25.7% であった。

3. 小児気道感染症 18 例について、投与量より 1 日体重 kg あたり 18~29 mg 投与、33~60 mg 投与の 2 群に分け、臨床効果を検討した。投与量によつて臨床効果に差はなく、それぞれ 9 例中有効例 8 例であった。小児投与量は以上の成績より 1 日 25 mg/kg が妥当と考える。

本論文の要旨は第 16 回日本化学療法学会中日本支部総会で発表した。

## 文 献

- 1) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小嶋碩夫: 重層法 (1 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, 281~291, 1948.
- 2) G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: The Binding of antibiotics to serum proteins. *Brit. J. Pharmacol.* 25, 638~650, 1965.
- 3) W. MARGET: Dicloxacillin, ein neues gegen Penicillinase stabiles Penicillin in der Kinderheilkunde. *Arzneim. Forsch.* 15, 341~344, 1965.
- 4) 西村忠史, 浅谷泰規, 浦正一: 小児における Dicloxacillin の基礎的ならびに臨床的検討 *J. Antibiotics, Ser B.* 20, 229~231, 1967.

## STUDIES ON FLUCLOXACILLIN IN PEDIATRICS

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, YASUNORI ASATANI,  
HIDEO KITAGAWA & HIROHISA FUJIWARA  
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

From the basic and clinical studies on flucloxacillin in the field of pediatrics, the following results were obtained.

1) The minimal growth inhibiting concentration of flucloxacillin against 60 strains of coagulase positive *Staphylococci* was measured by the two fold dilution plate method. 74.9% were inhibited with the concentration of less than 0.39 mcg/ml.

2) In four children, the highest blood level after a single oral dose of flucloxacillin of 125 mg and 250 mg averaged 1.9 mcg/ml and 5.5 mcg/ml respectively at one hour after administration, and the blood level reached value of 0.26 mcg/ml and 0.08 mcg/ml at six hour sampling period.

The excretion rate of flucloxacillin in the urine after a single dosing of 125 mg and 250 mg was 22.4~27.3% up to six hours of period.

3) Flucloxacillin was administered to 18 children with respiratory infection and was effective in 16 cases of them.

4) Almost no side effects were observed.